

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



la Presse
Médicale
Référence

ISSN 0755-4982



Volume 37 - N°1
Janvier 2008
Cahier 2



This article was published in an Elsevier journal. The attached copy is furnished to the author for non-commercial research and education use, including for instruction at the author's institution, sharing with colleagues and providing to institution administration.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>

Thérapeutiques immunologiques ciblées dans l'asthme sévère

Marc Humbert¹, Gilles Garcia¹, Pascal Chanez²

1. Service de pneumologie et réanimation respiratoire, AP-HP, Hôpital Antoine Béchère, Université Paris Sud, F-92140 Clamart, France
2. Clinique des maladies respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, F-34000 Montpellier, France

Correspondance :

Marc Humbert, Service de pneumologie, Hôpital Antoine Béchère, 157 rue de la Porte de Trivaux, F-92140 Clamart, France.
 Tél. : +33 1 45 37 47 72
 Fax : +33 1 46 30 38 24
marc.humbert@abc.aphp.fr

Disponible sur internet le :
 5 novembre 2007

■ Key points

Targeted immunologic therapies for severe asthma

Better understanding of the cellular and molecular mechanisms of asthma have made it possible to envision a large number of new treatment targets.

Clinical trials assessing some of these targets were recently published. The results of these trials were often disappointing. For example, parenteral administration of anti-interleukin-5 antibodies diminished bronchial eosinophilic inflammation but without improving either asthma symptoms or bronchial hyperreactivity.

Other treatments are promising but have not yet been proved effective in patients with asthma: open studies with anti-TNF alpha antibodies are interesting but the efficacy of this treatment strategy remains uncertain and must be validated against placebo.

The first targeted treatment approved for severe difficult-to-control allergic asthma is an anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab).

La grande majorité des asthmatiques persistants sont contrôlés par les corticostéroïdes inhalés éventuellement associés aux bêta-2 mimétiques de longue durée d'action et d'autres traitements additionnels (antileucotriènes, théophylline, corti-

■ Points essentiels

La meilleure compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires de la maladie asthmatique a permis d'envisager un grand nombre de nouvelles cibles thérapeutiques.

Des essais cliniques évaluant certaines de ces cibles ont été récemment publiés. Ces essais ont souvent eu des résultats décevants. Ainsi, l'administration parentérale d'anticorps anti-interleukine-5 a permis de diminuer l'inflammation bronchique éosinophile sans améliorer les symptômes d'asthme et l'hyperréactivité bronchique.

D'autres traitements sont prometteurs mais n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité chez l'asthmatique : des études ouvertes avec les anticorps anti-TNF alpha sont intéressantes mais l'efficacité de cette stratégie thérapeutique reste incertaine et doit être validée contre placebo.

La première thérapeutique ciblée à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché dans l'asthme allergique sévère difficile à contrôler correspond à un anticorps monoclonal anti-IgE (omalizumab).

coïdes oraux, etc.). Toutefois de 5 à 10 % des patients ont un asthme sévère difficile à contrôler malgré une prise en charge optimale et sont handicapés par leur asthme [1-3]. Les principales innovations thérapeutiques de l'asthme s'adressent à ces patients sévères insuffisamment améliorés par un traitement bien conduit. La meilleure connaissance de l'immunopathologie de

l'asthme permet de définir de nouvelles cibles thérapeutiques à évaluer chez ces patients, au premier rang desquels le CD4 exprimé par les lymphocytes T auxiliaires Th2, et les principales cytokines produites par ces cellules comme l'interleukine 4 (IL-4) et l'IL-5 [1,2]. De même, les immunoglobulines E (IgE) jouent un rôle central dans les phénomènes allergiques et elles sont fortement impliquées dans l'immunopathologie de la maladie asthmatique [4]. Les IgE constituent donc des cibles thérapeutiques pertinentes dans l'asthme [4,5]. L'omalizumab (Xolair®) est un anticorps monoclonal humanisé anti-IgE empêchant la liaison des IgE à leur récepteur de haute affinité (FcεRI) au niveau des cellules effectrices (mastocytes, polynucléaires basophiles, etc.) [5,6]. Cet anticorps constitue une innovation thérapeutique importante. Au cours des différentes phases de son développement clinique, l'omalizumab a permis de souligner la pertinence des mécanismes dépendants des IgE dans l'asthme allergique sévère difficile à contrôler [5,7,8]. Disponible aux États-Unis depuis 2003 avec plus de 50 000 asthmatiques traités, l'omalizumab est maintenant disponible en Europe comme traitement additionnel pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients adultes et adolescents (de plus de 12 ans) souffrant d'asthme allergique persistant sévère ayant de multiples exacerbations asthmatiques sévères documentées malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à un bêta-2 sympathomimétique de longue durée d'action inhalé. Après avoir décrit les principaux traitements proposés chez l'asthmatique sévère, nous discuterons des principales thérapeutiques ciblées testées à ce jour, ainsi que de la place de l'omalizumab chez l'asthmatique allergique sévère difficile à contrôler.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont le traitement de référence de l'asthme et ne sont pas un médicament du passé [1-3]. Ils agissent en inhibant la régulation et la transcription de gènes pro-inflammatoires. La très grande majorité des asthmatiques est

bien contrôlée par les corticostéroïdes inhalés, l'inefficacité de cette classe thérapeutique devant faire évoquer en premier lieu une inobservance ou une mauvaise utilisation du dispositif d'inhalation [3]. Néanmoins, certains patients justifient le recours aux corticostéroïdes oraux au long cours. La prévalence des effets secondaires de la corticothérapie orale augmente en fonction des doses utilisées. Afin de minorer ce risque, de nombreux auteurs ont proposé d'autres thérapeutiques anti-inflammatoires seules ou associées aux corticostéroïdes.

Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite qui antagonise le métabolisme des folates. Il interfère avec la synthèse de la thymidine et empêche la synthèse de l'ARN à partir de l'ADN. Le MTX à faibles doses (7,5 à 25 mg par semaine) présente des effets anti-inflammatoires importants sans effets secondaires majeurs. Le mécanisme de son action n'est pas complètement élucidé. Le MTX entraînerait une réduction de l'activité des polynucléaires neutrophiles ainsi qu'une inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Plusieurs essais cliniques contrôlés ont montré des résultats discordants quant à l'efficacité du méthotrexate dans le traitement de l'asthme sévère corticodépendant. Une méta-analyse recense 11 essais contrôlés. Elle conclut à un effet d'épargne cortisonique modéré significativement supérieur au placebo. L'effet maximum est obtenu après 24 semaines de traitement par méthotrexate [9]. L'utilisation du méthotrexate n'est plus recommandée à l'heure actuelle dans le traitement de l'asthme sévère compte tenu de sa faible efficacité et du risque d'effets secondaires liés à son utilisation prolongée.

Sels d'or

Les sels d'or ont une activité anti-inflammatoire et immunorégulatrice. Ils inhibent la libération d'histamine par les polynucléaires basophiles après contact IgE ainsi que la formation des métabolites de l'acide arachidonique par les polynucléaires neutrophiles et les mastocytes. Ils inhibent le chimiotactisme des lymphocytes. Ils ont été testés comme épargneurs de la corticothérapie orale dans l'asthme sévère corticodépendant. La principale étude portait sur 279 patients asthmatiques nécessitant au moins 10 mg de prednisone traités par auranofine pendant 8 mois [10]. Les auteurs ont montré une diminution plus importante de la corticothérapie orale dans le groupe traité (60 %) que dans le groupe placebo (32 %), sans différence sur les symptômes cliniques. La faible efficacité clinique et la fréquence des effets secondaires (protéinurie, hématurie, leucopénie, thrombopénie) liés à la prise prolongée des sels d'or ont limité le développement de cette classe thérapeutique dans l'asthme.

Colchicine

L'activité anti-inflammatoire de la colchicine est utilisée pour le traitement de la goutte et du psoriasis. Le mécanisme d'action

Glossaire

AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire</i>
CsA	ciclosporine
Gina	<i>Global Initiative for Asthma</i>
IFN-γ	interféron γ
Ig	immunoglobuline
IL	interleukine
LBA	liquide broncho-alvéolaire
LEMP	leucoencéphalite multifocale progressive
MTX	méthotrexate
RQLQ	<i>Rhinitis Quality of Life Questionnaire</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEMS	volume expiratoire maximum à la première seconde de l'expiration

est imparfaitement connu. La colchicine fait varier la fonction neutrophile *in vitro* et *in vivo*. Elle inhibe la libération par les lymphocytes d'IL-1 et de LTB₄. Elle entraîne également une diminution de la réaction asthmatique précoce médiée par les IgE et de la réaction asthmatique tardive dépendante des lymphocytes T chez les patients asthmatiques. Fish *et al.* ont démontré chez 71 patients dans un essai multicentrique randomisé contre placebo que la colchicine n'était pas supérieure au placebo comme alternative aux corticoïdes inhalés chez les asthmatiques modérés [11].

Ciclosporine

La ciclosporine (CsA) est un peptide lipophile immunosuppresseur extrait de *Tolypocladium inflatum*. Elle agit en se fixant dans un premier temps à son récepteur intracellulaire, la cyclophiline. Elle entraîne ensuite une inhibition de l'activation du facteur transcriptionnel NF-AT. Son utilisation après transplantation d'organes a révolutionné la prise en charge postopératoire du greffé. Cet agent a également été utilisé avec succès dans le traitement d'affections inflammatoires chroniques (colites inflammatoires, polyarthrite rhumatoïde, etc.). Son action anti-inflammatoire joue sur de nombreuses cellules impliquées dans l'immunopathologie de la maladie asthmatique, au premier rang desquelles le lymphocyte T (diminution de la production de nombreuses cytokines dont IL-2, IL-3, IL-4, IL-5). De plus, la ciclosporine diminue la production d'histamine et de prostaglandine D₂ par les mastocytes stimulés par un anticorps anti-IgE, supprime la production de leucotriènes C₄ par les mastocytes pulmonaires et les polynucléaires basophiles, diminue la fonction de présentation de l'antigène du monocyte/macrophage. La ciclosporine diminue également l'éosinophilie pulmonaire et la réponse retardée après stimulation allergénique respiratoire chez l'animal et chez l'homme. Ces différents éléments ont fait suggérer que cet immunosuppresseur pourrait avoir un rôle dans la prise en charge des asthmatiques cortico-dépendants ou corticorésistants. Malheureusement la ciclosporine n'est pas dénuée d'effets secondaires (néphrotoxicité, hypertension artérielle, hypertrichose, neurotoxicité, élévation des transaminases, etc.).

Trois études contrôlées contre placebo ont été publiées sur l'effet de la CsA orale chez des patients asthmatiques cortico-dépendants, les 2 plus récentes testant la CsA comme agent épargneur de corticoïdes dans l'asthme sévère cortico-dépendant [12, 13]. Lock *et al.* ont évalué l'effet d'épargne cortisonique de la CsA chez 39 patients cortico-dépendants. Les résultats ont montré une diminution des doses de prednisone et une augmentation du débit expiratoire de pointe dans le groupe traité [12]. Cependant Nizankowska *et al.* n'ont pas obtenu de différence d'efficacité entre le placebo et la CsA dans une autre étude contre placebo chez 34 asthmatiques cortico-dépendants [13]. L'efficacité de la ciclosporine est donc modeste et ses effets secondaires limitent son utilisation clinique. La possibilité

d'utiliser la ciclosporine par voie inhalée reste à explorer chez l'homme. En effet, ce mode d'administration a montré, dans certains modèles animaux d'asthme, une diminution de la réponse inflammatoire. L'efficacité clinique de la ciclosporine reste modeste et ses effets secondaires fréquents limitent son utilisation clinique.

Anticorps anti-CD4

Les anticorps monoclonaux constituent une approche thérapeutique récente. L'anticorps chimérique anti-CD4 est dirigé contre l'épitope CD4 du lymphocyte T auxiliaire (keliximab). *In vitro* et *in vivo*, cet anticorps diminue de manière significative la production d'IL-4 et la prolifération lymphocytaire Th₂ allergène-dépendante. Un essai randomisé en double aveugle a étudié l'effet d'une dose intraveineuse de keliximab chez 22 asthmatiques cortico-dépendants [14]. Trois dosages ont été testés contre placebo : 0,5, 1 et 3 mg/kg. Seule la dose de 3 mg/kg permet d'obtenir un effet significatif après 2 semaines de traitement sur le débit de pointe du matin et du soir. Le keliximab n'a pas entraîné d'effets secondaires majeurs dans le cadre de cet essai de phase II. La faiblesse des effectifs de cette étude préliminaire (5 ou 6 patients dans chaque groupe) et l'amélioration minimale du débit respiratoire de pointe (40 à 60 L/min) ne permettent pas de conclure statistiquement quant à l'efficacité du produit. D'autre part, on peut s'interroger sur les effets au long cours d'un traitement qui peut abaisser le nombre de lymphocytes CD4 circulants en dessous de 500/mm³.

Anticorps anti-TNF α et récepteurs solubles du TNF α

Le *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α est une cible thérapeutique majeure de certaines maladies chroniques inflammatoires de type Th₁ impliquant les polynucléaires neutrophiles, comme la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique ou la maladie de Crohn. L'asthme est une maladie inflammatoire de type Th₂ avec une inflammation à polynucléaires éosinophiles prédominante. Néanmoins des modèles animaux de souris asthmatiques ont montré une diminution significative de l'inflammation bronchique en cas de délétion pour le récepteur du TNF α , ou de traitement par un anticorps anti-TNF α . Howarth *et al.* ont évalué, chez l'homme, le potentiel thérapeutique d'un anticorps anti-TNF α (étanercept ou Enbrel[®]) dans le traitement de l'asthme sévère [15]. Les auteurs ont montré que le TNF α était significativement augmenté dans le LBA (liquide broncho-alvéolaire), et dans le tissu bronchique des patients asthmatiques sévères comparés aux asthmatiques modérés et aux sujets sains. Puis les auteurs ont suivi en ouvert 17 patients asthmatiques sévères cortico-dépendants traités pendant 12 semaines par 2 injections sous-cutanées hebdomadaires de 25 mg d'étanercept. Le traitement entraînait une amélioration significative du VEMS, du niveau d'hyperréactivité bronchique et des scores de qualité de vie. Plus récemment, Berry *et al.* ont

montré qu'un traitement de 10 semaines par étanercept améliorait le VEMS (volume expiratoire maximum à la première seconde de l'expiration), la qualité de vie et l'hyperréactivité bronchique de patients asthmatiques « réfractaires » [16]. Ces études sont intéressantes mais ne permettent pas encore de conclure. Plusieurs essais multicentriques randomisés contre placebo sont actuellement en cours et devraient permettre de disposer de données plus robustes dans un avenir proche.

Récepteur soluble de l'IL-4

L'IL-4 et l'IL-13 interviennent dans la synthèse des IgE par le lymphocyte B, dans le maintien de la polarisation lymphocytaire Th2, et de façon indirecte au recrutement des polynucléaires éosinophiles et au développement d'une hyperréactivité bronchique non spécifique. Un anticorps bloquant de l'IL-4 permet, dans un modèle d'asthme murin, de réduire l'hyper-réactivité bronchique et l'éosinophilie pulmonaire induite par l'allergène. La voie d'approche la plus étudiée est l'utilisation d'un récepteur soluble de l'IL-4 qui vient complexer et rendre inefficaces les molécules d'IL-4 libres. Borish *et al.* ont évalué le bénéfice obtenu par la nébulisation unique chez des patients asthmatiques d'un récepteur soluble humain recombinant de l'IL-4 [17]. Chez 25 patients asthmatiques modérés, la nébulisation de 1 500 µg de récepteur soluble de l'IL-4 entraîne une amélioration minimale mais significative (par rapport à la dose de 500 µg et au placebo) du VEMS au 4^e jour, du recours au bêta-2-agoniste et des scores de symptômes. L'inhalation du récepteur soluble de l'IL-4 est parfaitement tolérée et n'entraîne pas de sensibilisation. Ce travail de phase I/II a été complété par une étude clinique en double aveugle contre placebo sur 12 semaines à raison d'une nébulisation par semaine. Les corticostéroïdes inhalés sont stoppés à J0. Les résultats montrent une diminution minimale mais significative du VEMS dans le groupe placebo (-5 %) qui ne survient pas dans le groupe traité (+1,5 %). L'efficacité minimale et le coût élevé du traitement ont limité le développement clinique de ce récepteur soluble de l'IL-4 [18].

Anticorps anti-IL-5

L'IL-5 joue un rôle majeur dans les processus de différenciation, de maturation, de migration, d'activation et de survie des polynucléaires éosinophiles. Les propriétés biologiques de cette molécule ainsi que sa spécificité en font une cible moléculaire importante pour le développement des thérapeutiques anti-éosinophiles. L'anticorps monoclonal anti-IL5 (TRFK 5) de rat a été évalué dans différents modèles [19]. Les études préliminaires chez la souris, le cobaye et le singe montrent une diminution de l'inflammation pulmonaire et de l'hyperréactivité bronchique. Chez le singe, cet anticorps entraîne une diminution très rapide de la concentration sanguine et pulmonaire en éosinophiles, cet effet se prolongeant de 3 à 6 mois après une seule injection. Chez l'homme les résultats sont limités.

La première étude de phase II concernait 24 asthmatiques allergiques légers. Une injection unique d'anticorps anti-IL5 permet une diminution de l'éosinophilie sanguine et bronchique pendant plusieurs semaines [20]. Le SCH55700 entraîne également une réduction importante du nombre de polynucléaires éosinophiles dans le sang périphérique ou dans le LBA, mais sans obtenir de diminution du niveau d'hyperréactivité bronchique, ni d'amélioration clinique chez des patients asthmatiques sévères [21]. Par contre les biopsies bronchiques obtenues après 3 injections de mepolizumab, *versus* placebo, chez 24 patients asthmatiques, ont montré une réduction significative des dépôts de collagène comparativement au placebo [22]. Actuellement, une meilleure définition de la population pouvant bénéficier le mieux de cet anticorps anti-IL-5 est nécessaire.

Molécules anti-adhésines

L'infiltration des tissus par les cellules inflammatoires dépend de l'adhérence de ces cellules sur le mur endothélial vasculaire avant toute migration sur le site. Les premiers travaux de Wegner et Gundel portaient sur des anticorps anti-ICAM-1 chez le singe sensibilisé [23]. Les auteurs montraient une diminution significative de l'éosinophilie bronchique et de l'hyperréactivité bronchique. Dans le même esprit, des anticorps anti-VLA4 ont été étudiés. Les anticorps humanisés anti-VLA-4 réduisent l'hyperréactivité bronchique mais pas l'éosinophilie bronchique chez le mouton allergique. Les premiers essais thérapeutiques par un anticorps monoclonal dirigé contre VLA-4 ont montré une efficacité intéressante dans la maladie de Crohn et dans la sclérose en plaques. Malheureusement, plusieurs cas de leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) et infection à papovavirus JC sont apparus après plusieurs mois de traitement [24]. Ces complications graves soulignent l'importance de l'immunosuppression secondaire à la diminution du recrutement tissulaire des cellules inflammatoires. Par ailleurs, l'efficacité de ces traitements chez l'asthmatique reste très incertaine.

Interleukine 12

L'IL-12, produite par les macrophages, influence et favorise la différenciation des lymphocytes CD4 naïfs vers la production de cytokines Th1 et la sécrétion d'IFN-γ (interféron γ). Bryan *et al.* ont publié les effets d'un traitement par IL-12 recombinante [25]. Cette étude contrôlée en double aveugle concernait 19 patients dans le groupe traité et 20 dans le groupe placebo. Les patients ont reçu 4 injections sous-cutanées hebdomadaires d'IL-12 recombinante à doses croissantes (0,1, 0,25, 0,5 µg/kg) ou de placebo. Les auteurs observent une diminution importante du nombre de polynucléaires éosinophiles sanguins et dans l'expectoration induite, mais aucun effet sur le niveau d'hyper-réactivité bronchique et la réaction asthmatique retardée. De plus, 4 des patients traités ont dû arrêter prématurément le traitement en raison de la survenue d'effets secondaires

(arythmies cardiaques, augmentation des transaminases et syndrome pseudogrippal).

Anticorps anti-IgE (omalizumab)

Propriétés

L'omalizumab est à l'origine un anticorps monoclonal murin de type IgG1 kappa qui a pu être humanisé à 95 %, permettant ainsi d'éviter le développement de réactions immunitaires vis-à-vis des antigènes d'origine murine chez les sujets traités [6]. Administré toutes les 2 à 4 semaines par voie sous-cutanée à une dose dépendant de la concentration sérique d'IgE et du poids du patient, il se lie aux IgE libres circulantes au niveau du troisième domaine constant de la chaîne lourde, empêchant la liaison des IgE à leur récepteur de haute affinité sur les mastocytes, polynucléaires basophiles, monocytes/macrophages et cellules dendritiques. Il en résulte une diminution très importante des concentrations d'IgE libres circulantes et secondairement une diminution de la liaison de ces IgE à leurs récepteurs tissulaires FcεRI dont le nombre va diminuer progressivement avec le traitement [26,27]. Ainsi, des biopsies bronchiques effectuées chez des asthmatiques allergiques traités par omalizumab ou placebo pendant 16 semaines ont permis de démontrer que le traitement par omalizumab réduit la densité en IgE membranaire ainsi que l'expression de FcεRI en particulier au niveau mastocytaire, par rapport à la situation de base et à l'évolution observée avec le placebo [27]. En revanche, il est important de souligner ici que les concentrations totales d'IgE mesurées par les tests habituels augmentent lors d'un traitement par omalizumab du fait de la présence de complexes immuns circulants omalizumab/IgE [26]. De ce fait, le suivi des concentrations sériques en IgE n'est pas pertinent avec l'omalizumab avec les méthodes habituelles de dosage disponibles en routine.

La première étude clinique publiée en 1997 portait sur l'évaluation de l'omalizumab dans la rhinite allergique à l'ambrosie, mais les doses utilisées et la durée de traitement (moins de 3 mois) ne permettaient pas d'enregistrer une amélioration significative des symptômes [28]. Un travail similaire conduit dans la rhinite allergique perannuelle aux acariens montrait une bonne tolérance de ce médicament et une amélioration des symptômes et de la qualité de vie [29]. Néanmoins, l'utilisation de cette modalité de traitement complexe et coûteux dans une affection bénigne comme la rhinite apparaissait disproportionnée. L'intérêt s'est porté plus logiquement sur la prise en charge de l'asthme, et en particulier de l'asthme modéré à sévère.

Influence sur la corticothérapie

Milgrom *et al.* rapportaient dès 1999 une série de 317 patients, ayant un asthme modéré à sévère, nécessitant le recours à une corticothérapie inhalée, éventuellement associée aux corticostéroïdes oraux [30]. Les patients étaient répartis en 3 groupes : placebo, traitement par omalizumab à la dose de 2,5 ou

5,8 µg/kg/ng d'IgE/mL à raison d'une injection toutes les 2 semaines. La dose de corticostéroïdes (inhalés ou oraux) était progressivement réduite et l'efficacité jugée sur le score de symptômes (côté de 1 à 7). En fin d'étude, les scores symptomatiques étaient similaires dans les 3 groupes mais le pourcentage de patients qui avaient réduit la dose de corticostéroïdes, voire l'avaient totalement interrompus, était plus important chez les patients recevant l'omalizumab. Cependant, la significativité ($p = 0,04$) n'était atteinte que pour un seul critère, la réduction de 50 % de la corticothérapie orale.

Deux études contemporaines publiées en 2001 par Soler *et al.* et Busse *et al.* ciblaient une population d'enfants et d'adultes (12-75 ans) atteints d'un asthme sévère mal contrôlé malgré le recours quotidien aux corticostéroïdes inhalés [31,32]. Les effectifs étaient importants ($n = 546$ et 525), les protocoles similaires : après initiation du traitement par omalizumab à la dose adaptée au poids et à la concentration d'IgE circulantes, la dose de corticostéroïdes inhalés était maintenue à sa valeur initiale pendant 16 semaines, puis réduite pendant la période suivante de 12 semaines. Le critère principal était le nombre d'exacerbations enregistrées pendant la période de maintenance (dose stabilisée de corticostéroïdes inhalés), puis pendant la phase de réduction (cette réduction des doses se faisant par paliers de 25 % de la posologie initiale toutes les 2 semaines pendant 8 semaines). La décision de réduire les corticostéroïdes inhalés était prise en fonction des données cliniques, du débit expiratoire de pointe et de la consommation quotidienne en salbutamol. Les niveaux de sévérité appréciés des patients étaient très proches avec sur le plan fonctionnel un VEMS à 69,8 % de la valeur théorique dans la première étude [31], et de 64,5 % dans la seconde [32] et un taux de réversibilité de l'ordre de 26 %. Avec l'omalizumab le nombre d'exacerbations par patient était respectivement (pendant la phase de stabilisation, puis de réduction des corticostéroïdes inhalés) de 0,28 et 0,36 (contre 0,66 et 0,75 dans le groupe placebo) [31] et de 0,28 et 0,39 (contre 0,54 et 0,66 dans le groupe placebo) [32]. Les différences étaient hautement significatives dans les 2 cas ($p \leq 0,01$), quel que soit le paramètre pris en compte [31,32]. En ce qui concerne les doses de corticostéroïdes inhalés, la réduction était en moyenne de 75 % dans le groupe omalizumab contre 50 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$). L'arrêt complet des corticostéroïdes était plus fréquent dans le groupe traité : 39,6 % contre 19,1 % dans le groupe non traité [32]. Dans l'étude de Soler *et al.* [31] l'expression des résultats était différente, mais la dose quotidienne prescrite avec l'omalizumab à la 28^e semaine – c'est-à-dire à la fin du traitement – était significativement inférieure de 100 µg/jour ($p < 0,001$) [31]. L'arrêt total des corticostéroïdes inhalés était obtenu dans 43 % dans le groupe omalizumab contre 19 % avec le placebo. Contrairement à l'étude initiale de Milgrom *et al.* [30], l'effet favorable de l'omalizumab s'exprimait aussi sur les symptômes d'asthme, les valeurs du débit de pointe et le nombre de

bouffées de salbutamol nécessaires. Quant à la tolérance, elle apparaissait satisfaisante, les effets secondaires étaient similaires dans les 2 groupes (omalizumab ou placebo), correspondant à des manifestations bénignes. Le traitement par omalizumab n'entraînait pas la survenue d'exacerbations plus sévères ni un accroissement des hospitalisations.

Résultats en fonction de la sévérité de l'asthme

La concordance des résultats dans les 2 études précédemment citées a conduit à la réalisation d'une méta-analyse [33] évaluant ces 2 travaux et un troisième essai qui fut publié plus tard [34]. Cette méta-analyse sélectionne parmi ces 3 études une sous-population d'asthmatiques de sévérité plus grande et évalue les résultats en fonction de ce critère [33]. Quand on considère le niveau de sévérité établi sur les valeurs du VEMS ($\geq 80\%$, entre 60 et 80 % et $< 60\%$ des valeurs théoriques), on observe un gain plus significatif en faveur de l'omalizumab chez les asthmatiques les plus sévères : le nombre d'exacerbations par an et par patient passe de 2,4 à moins de 1 chez les patients dont le VEMS est inférieur à 60 % des valeurs théoriques [33]. Les différences sont importantes bien que le nombre de patients concernés ne représente qu'un contingent réduit de la population initialement évaluée : 254 asthmatiques « à haut risque » sur 1 412 patients inclus, 135 bénéficiant de l'omalizumab et 119 du placebo. Plusieurs points méritent d'être mis en exergue : sous le vocable de « groupe à haut risque », sont regroupés des asthmatiques ayant à la fois des valeurs spirométriques médiocres ($\text{VEMS} \leq 60\%$) mais aussi de fréquentes exacerbations. Le calcul permet d'estimer que le traitement par omalizumab dans ce groupe particulier évite la survenue d'exacerbations chez 17 % des patients traités si l'on ne prend en considération que la phase de maintenance des corticostéroïdes inhalés et 22 % pour la globalité de l'étude.

Efficacité sur les comorbidités allergiques et la qualité de vie

Un intérêt supplémentaire de l'omalizumab consiste en son action systémique et donc à sa capacité à traiter ou prévenir d'autres manifestations allergiques chez l'asthmatique fréquemment porteur de comorbidités allergiques au premier rang desquels la rhinite persistante [35]. Cette possibilité d'amélioration d'une autre manifestation allergique associée a été testée spécifiquement dans l'étude Solar qui évaluait la tolérance et l'efficacité de l'omalizumab chez les patients souffrant d'asthme allergique persistant modéré à sévère et de rhinite allergique persistante [36]. Cette étude en double aveugle contre placebo a évalué 405 patients âgés de 12 à 74 ans traités par plus de 400 μg de budésonide et dont l'histoire récente rapportait au moins 2 exacerbations asthmatiques dans l'année précédente ou au moins 3 exacerbations au cours des 2 années précédentes. Le traitement consistait en l'administration d'omalizumab ou de placebo pendant 28 semaines. Les critères principaux d'éva-

luation étaient le nombre d'exacerbations asthmatiques et la proportion de patients dont la qualité de vie s'améliorait. La qualité de vie était évaluée à l'aide de questionnaires développés pour la maladie asthmatique (*Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ) ou la rhinite (*Rhinitis Quality of Life Questionnaire*, RQLQ) [36]. Ce travail a montré une réduction du nombre d'exacerbations asthmatiques dans le groupe traité par omalizumab (20,6 %) par rapport au groupe recevant le placebo (30,1 %) ($p = 0,02$). De plus on notait une amélioration plus importante et plus fréquente des scores de qualité de vie AQLQ et RQLQ chez les patients traités par omalizumab par rapport aux sujets recevant le placebo [36]. La qualité de vie a par ailleurs été évaluée en détail par Buhl *et al.* [37] et Finn *et al.* [38], lesquels utilisaient 2 cohortes de patients précédemment citées [31,32]. La qualité de vie était explorée par l'AQLQ, répété à 4 reprises, en début de traitement et aux semaines 16, 28 et 52 (les patients avaient bénéficié d'une extension du traitement pendant 24 semaines supplémentaires). Les scores AQLQ étaient identiques pour les 2 groupes omalizumab et placebo à J1. Ils s'amélioraient dans le groupe traité pour les 4 items (activités, émotions, symptômes, réaction à l'environnement) ainsi que pour le score global. La significativité clinique (correspondant à un gain du score $\geq 0,5$ point) concerne à la fin de la phase d'expansion 65 à 75 % des patients en fonction des items examinés, mais ce score croît aussi dans le groupe placebo. Si l'on considère un gain plus marqué de 1,5 point, le pourcentage de patients dont la qualité de vie (score global) s'améliore fortement est de 42 % dans le groupe traité par rapport à 27 % dans le groupe placebo ($p < 0,001$) ; il est encore supérieur à 51 % contre 31,5 % quand on évalue l'item symptômes. Cet effet favorable sur les scores de qualité de vie est encore conforté par l'opinion générale des patients : 60,6 % d'avis très favorable (excellent ou bon) contre 38,1 % dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans l'étude Innovate qui s'attachait à étudier les bénéfices de l'omalizumab en traitement additionnel chez des asthmatiques allergiques sévères mal contrôlés malgré un traitement médical optimisé selon les recommandations Gina (*Global Initiative for Asthma*) (avec en particulier l'association de fortes doses de corticostéroïdes inhalés et de bêta-2 sympathomimétiques de longue durée d'action) [7].

Efficacité sur les exacerbations asthmatiques

La réduction du nombre des exacerbations est un objectif essentiel de la prise en charge de l'asthmatique [39]. Dans les études évaluant l'efficacité de l'omalizumab, les exacerbations asthmatiques sont définies par une aggravation clinique imposant une consultation médicale non programmée (ou une hospitalisation) et une majoration de la corticothérapie (augmentation de la corticothérapie inhalée ou plus fréquemment instauration d'une corticothérapie systémique) [8]. La réduction du nombre d'exacerbations asthmatiques constituait le critère principal de

jugement de l'étude Innovate [7]. Cette dernière étude a réuni un total de 419 patients ayant au moins 2 exacerbations asthmatiques l'année précédant l'inclusion (ou une exacerbation sévère hospitalisée) malgré une corticothérapie inhalée à forte dose et des bêta-2 sympathomimétiques de longue durée d'action. Dans cet essai, il est apparu que les patients randomisés pour recevoir l'omalizumab avaient un taux d'exacerbations préalables plus important que les patients recevant le placebo, justifiant un ajustement de cette variable avant analyse statistique de l'efficacité du traitement par omalizumab sur le critère principal de jugement [7]. Après ajustement, on observait une réduction du nombre d'exacerbations asthmatiques de 26 % chez les asthmatiques recevant l'omalizumab comparé au groupe placebo ($p = 0,042$). Sans ajustement, la réduction observée était de 19 % ($p = 0,15$) [4]. L'efficacité de l'omalizumab était encore plus nette chez les malades les plus sévères (VEMS < 60 % à l'inclusion) ainsi que sur les exacerbations sévères caractérisées par une chute à moins de 60 % de la meilleure valeur de base du débit de pointe ou du VEMS ($p = 0,002$) [7]. Cette efficacité se reflétait par une réduction des visites en urgence pour asthme ($p = 0,038$). Cette étude souligne l'intérêt du traitement additionnel par omalizumab chez ces patients à haut risque.

Sept essais ont évalué la réduction du nombre d'exacerbations asthmatiques traitées par omalizumab [7,8,31,32,34,36,40-42]. Dans 5 d'entre eux, l'omalizumab était comparé au placebo, alors que les 2 études restantes analysaient l'ajout de l'omalizumab au traitement de référence. Un total de 4 308 asthmatiques ont participé à ces études, dont 2 511 ont reçu l'omalizumab. Cette analyse a démontré une réduction de 38 % du taux annuel d'exacerbations et une réduction de 47 % des visites médicales urgentes ($p < 0,0001$) avec un traitement par omalizumab [8]. Une analyse complémentaire a permis de constater que cette efficacité n'était pas modifiée par l'âge des patients, leur sexe ou la concentration plasmatique d'IgE. En revanche le traitement était plus efficace chez les asthmatiques les plus sévères, caractérisés par une altération plus marquée de la fonction respiratoire de base (valeurs les plus basses de VEMS) [8,43].

Effets indésirables

La survenue d'une infection virale, d'une infection des voies respiratoires supérieures, d'une sinusite, de céphalées ou d'une angine représente les manifestations les plus fréquentes dans ces études, mais leur incidence est identique à celle observée dans le groupe placebo [7]. Une réaction au site des injections (douleur, inflammation locale) est fréquente, les réactions les plus sévères étant observées chez les sujets recevant l'omalizumab. Ainsi dans l'étude Innovate on a observé des réactions locales au site d'injection chez 5,3 % des sujets traités par omalizumab contre 1,3 % dans le groupe placebo [7]. Dans les études contrôlées, il a été observé une différence non significative du nombre de néoplasies avec l'omalizumab (20 cas sur

4 127 sujets traités) par rapport aux groupes placebo (5 sur 2 236). Tous les types de tumeurs cancéreuses (sein, prostate, mélanome tumeurs parotidiennes, etc.) et des délais très variables d'apparition de ces tumeurs ont été décrits [44]. Selon des comités d'experts indépendants, ces néoplasies ne sont pas attribuables au traitement par omalizumab. De rares cas de réactions anaphylactiques, d'urticaire et d'angioœdème ont été rapportés après l'injection, justifiant une période d'observation après injection. Un seul patient (< 0,1 %) a développé des anticorps anti-omalizumab et une protéinurie mal expliquée mais ne s'intégrant pas apparemment dans le cadre d'une pathologie à immuns complexes (Package Insert Xolair Aventis, juin 2003) [31]. Chez le singe traité par de très fortes doses d'omalizumab (jamais évaluées chez l'homme), on a observé une chute réversible et dose-dépendante du nombre de plaquettes circulantes. Les jeunes singes étaient plus sensibles que les adultes et cet effet semblait être lié aux taux circulants d'omalizumab libre et non aux complexes immuns circulants. Il n'y a pas d'argument à ce jour pour une induction de thrombopénie par l'omalizumab dans les essais contrôlés et depuis la mise sur le marché de l'omalizumab aux États-Unis [7].

Indications

Comme on l'a vu plus haut, l'omalizumab s'adresse clairement à une sous-population d'asthmatiques persistants sévères [7,8,43] ayant une composante allergique dont le taux d'IgE totales est ≥ 30 UI/mL et les *prick-tests* (ou les RAST) sont positifs pour les pneumallergènes (au minimum 1 test positif). Les résultats sont d'autant meilleurs que le profil des patients est préoccupant : exacerbations fréquentes (≥ 2 par année), trouble ventilatoire obstructif caractérisé (VEMS de base \leq à 60 % de la théorique), patients mal contrôlés bien que bénéficiant d'un traitement par corticostéroïdes inhalés à forte doses et bêta-2 sympathomimétiques de longue durée d'action, et *a fortiori* si le recours aux corticostéroïdes systémiques est fréquent, voire instauré au long cours [7,8,43]. Il semble tout particulièrement justifié d'envisager un essai de traitement par omalizumab chez l'asthmatique allergique dépendant d'une corticothérapie orale continue. Au vu des résultats publiés on ne peut juger de l'efficacité du traitement avant 3 mois et proposer un traitement initial d'une durée de 16 semaines (à raison de 1 à 2 injections mensuelles) semble logique. La réduction des traitements concomitants associés à des effets secondaires potentiels est un objectif important, en privilégiant la réduction des corticostéroïdes systémiques dans une première phase, puis éventuellement de la corticothérapie inhalée jusqu'à un niveau où les effets secondaires sont réduits.

Conclusion

L'asthme difficile à contrôler reste une préoccupation médicale majeure [1-3]. En effet, la prévalence de la maladie asthma-

tique est telle (de 3 à 8 % en France) qu'une fraction, même minime, de patients incomplètement contrôlés induit un grand nombre de recours aux soins et un absentéisme important [3]. Ces asthmes constituent un problème médical sérieux pouvant aboutir à des situations d'urgence et parfois à une dangereuse escalade thérapeutique et son cortège de complications iatrogènes. Tout asthme difficile à contrôler impose une prise en charge spécialisée et une optimisation des traitements prescrits. Les progrès récents dans la compréhension des

mécanismes de la maladie permettent d'envisager de nouvelles thérapeutiques ciblées chez certains patients actuellement mal contrôlés malgré un arsenal thérapeutique en pleine expansion [45-47].

Conflits d'intérêts : M. Humbert, G. Garcia et P. Chanez ont participé à des études cliniques, sont intervenus à des symposiums ou ont conseillé des laboratoires pharmaceutiques impliqués dans le traitement de l'asthme (AB Science, Actelion, Altana, Astrazeneca, GSK, MSD, Novartis, Nycomed, Pfizer, Schering-Plough, UCB, Teva, Wyeth).

Références

- [1] Chanez P, Vachier I, Bourdin A, Halimi L, Godard P. Asthme difficile. *Presse Med* 2006;35:1497-506.
- [2] Humbert M, Holgate S, Boulet LP, Bousquet J. Asthma control or severity: that is the question. *Allergy* 2007;62:95-101.
- [3] Humbert M. Vers une meilleure prise en charge des patients asthmatiques difficiles à contrôler. *Presse Med* 2006;35:1492-4.
- [4] Girodet PO, Casset A, Magnan A, De Blay F, Chanez P, Tunon de Lara JM. Immunoglobuline E et maladies respiratoires. *Rev Mal Respir* 2005;9:67-81.
- [5] Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobuline E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005;35:408-15.
- [6] Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000;18:157-62.
- [7] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J *et al.* Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (Gina 2002 step 4 treatment). *Allergy* 2005;60:309-16.
- [8] Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S *et al.* 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.
- [9] Marin MG. Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 1997;112:29-33.
- [10] Bernstein IL, Bernstein DI, Dubb JW, Faiferman I, Wallin B. A placebo-controlled multicenter study of auranofin in the treatment of patients with corticosteroid-dependent asthma. *Auranofin Multicenter Drug Trial*. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:317-24.
- [11] Fish JE, Peters SP, Chambers CV, McGeedy SJ, Epstein KR, Boushey HA *et al.* An evaluation of colchicine as an alternative to inhaled corticosteroids in moderate asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1165-71.
- [12] Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B *et al.* Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Respir J* 1995;8:1091-9.
- [13] Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-14.
- [14] Kon OM, Sihra BS, Loh LC, Barkans J, Compton CH, Barnes NC *et al.* The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. *Eur Respir J* 2001;18:45-52.
- [15] Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W *et al.* Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012-8.
- [16] Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH *et al.* Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:754-8.
- [17] Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM *et al.* Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1816-23.
- [18] Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB *et al.* Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:963-70.
- [19] Mauser PJ, Pitman AM, Fernandez X, Foran SK, Adams3rd GK, Kreutner W *et al.* Effects of an antibody to interleukin-5 in a monkey model of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:467-72.
- [20] Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM *et al.* Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
- [21] Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS *et al.* Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655-9.
- [22] Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS *et al.* Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112(7):1029-36.
- [23] Gundel RH, Wegner CD, Torcellini CA, Letts LG. The role of intercellular adhesion molecule-1 in chronic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 1992;22:569-75.
- [24] Van Assche G, Van Ranst M, Sciort R, Dubois B, Vermeire S, Noman M *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:362-8.
- [25] Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, Leckie MJ, Kanabar V, Khan J *et al.* Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2149-53.
- [26] Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J *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;155:1828-34.
- [27] Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF *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.
- [28] Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR *et al.* Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:110-21.

- [29] Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripaphy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A *et al.* Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;9:160-7.
- [30] Milgrom H, Fick RB, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML *et al.* Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
- [31] Soler M, Matz J, Twynley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H *et al.* The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
- [32] Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD *et al.* Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
- [33] Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001;17:233-40.
- [34] Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF *et al.* Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
- [35] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl): S147-334.
- [36] Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M *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.
- [37] Buhl R. Omalizumab (Xolair[®]) improves quality of life in adult patients with allergic asthma: a review. *Respir Med* 2003;97: 123-9.
- [38] Finn A, Gross G, van Bavel J, Lee T, Windom H, Everhard F *et al.* Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:278-84.
- [39] Roche N, Morel H, Martel P, Godard P. Clinical practice guidelines: medical follow-up of patients with asthma: adults and adolescents. *Respir Med* 2005;99:793-815.
- [40] Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Bloor M, Fox H. 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.
- [41] Buhl R, Soler M, Matz J, Townley R, O'Brien J, Noga O *et al.* Omalizumab provides long-term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:73-8.
- [42] Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:154-9.
- [43] Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
- [44] Davis LA. Omalizumab: a novel therapy for allergic asthma. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 1236-42.
- [45] Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP *et al.* Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1337-48.
- [46] Garcia G, Adler M, Humbert M. Difficult asthma. *Allergy* 2003;58:114-21.
- [47] Tarantini F, Baiardini I, Passalacqua G, Braido F, Canonica GW. Asthma treatment: magic bullets which seek their own targets. *Allergy* 2007;62:605-10.