

Parcours de soins pour le choix d'un traitement biologique dans l'asthme sévère

Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma

Jean Bousquet*, Marc Humbert**



J. Bousquet

Les patients souffrant d'asthme sévère et parfaitement caractérisés peuvent tirer bénéfice de traitements biologiques qui ont représenté une avancée thérapeutique importante. Cependant, en raison de leur coût très élevé, les traitements biologiques doivent être prescrits par des spécialistes selon des conditions très strictes.

En France, 2 agents biologiques sont disponibles sur le marché en février 2018 : l'omalizumab (anticorps monoclonal contre les immunoglobulines E [IgE]) et le mépolizumab (anticorps monoclonal contre l'interleukine 5 [IL-5]). Un troisième traitement biologique, le reslizumab (anti-IL-5), a reçu un avis de la Commission de transparence, et un quatrième, le benralizumab (anti-récepteur de l'IL-5) sera bientôt soumis à l'appréciation des autorités.

L'omalizumab, commercialisé depuis plus de 10 ans, a démontré son efficacité dans des essais cliniques randomisés (1) ou dans la "vraie vie" (2). Les polynucléaires éosinophiles sont importants dans la physiopathologie de l'asthme, et l'IL-5 est une des voies essentielles à leur implication dans l'asthme (3). D'autres traitements biologiques actifs sur d'autres cibles sont en cours de développement, en particulier le dupilumab, qui bloque la voie de l'IL-4 et de l'IL-13 (4).

Devant la diversité des traitements biologiques pour l'asthme sévère, il convient de proposer un guide pour les praticiens dans le cadre des recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS). Cette approche n'est pas simple, car il n'y a pas d'études comparatives directes, et les méta-analyses comparant les produits ne sont pas acceptables méthodologiquement (5, 6). Un article récent a tenté de faire des propositions pour les parcours de soins dans l'asthme sévère (7).

Parcours de soins dans l'asthme sévère

Le progrès médical et l'allongement de l'espérance de vie se traduisent par l'augmentation des maladies chroniques qui constituent un enjeu majeur pour la société. La HAS vise à promouvoir un parcours de la personne respectueux des bonnes pratiques, adapté à chaque situation et dont les différentes interventions sont coordonnées entre elles. La HAS a émis des avis concernant les traitements biologiques utilisés dans l'asthme sévère, résumés ci-dessous.

Omalizumab

L'omalizumab est indiqué chez l'adulte et l'adolescent et chez l'enfant à partir de 6 ans, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère ayant un test cutané positif ou une réactivité in vitro à un pneumallergène perannuel et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un β_2 -agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Chez l'adulte et l'adolescent (à partir de 12 ans), l'omalizumab est indiqué uniquement en cas de réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80 % de la valeur théorique). Il ne doit être envisagé que chez les patients ayant un asthme dont la dépendance aux IgE a été établie sur des critères probants : la dose et la fréquence d'administration sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml) mesuré avant le début du traitement et en fonction du poids corporel (en kg).

* Contre les MALadies Chroniques pour un Vieillissement Actif en France, European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing Reference Site, Montpellier; Inserm U 1168, Vieillissement et Maladie: approches épidémiologique et de santé publique, Villejuif; université de Versailles - St-Quentin-en-Yvelines, Montigny-le-Bretonneux, France; European Forum for Research and Education in Allergy and Airway diseases (Euforea), Bruxelles, Belgique.

** Service de pneumologie, hôpital Bicêtre (AP-HP), Le Kremlin-Bicêtre; Inserm UMR_S999, université Paris-Sud, université Paris-Saclay, faculté de médecine, Le Kremlin-Bicêtre.

Points forts⁺⁺

- » Cet article aide les médecins praticiens à choisir les biologiques dans le traitement de l'asthme sévère.
- » Il est fondé sur les recommandations de la Haute Autorité de santé et du *National Institute for Health and Care Excellence*.
- » Les parcours de soins simples sont utiles pour le traitement de l'asthme sévère.

Mépolizumab et reslizumab

La Commission de transparence considère que le service médical rendu par le reslizumab ou le mépolizumab est important uniquement en traitement additionnel, dans l'asthme sévère réfractaire à éosinophiles chez les adultes répondant aux critères suivants : un taux d'éosinophiles sanguins ≥ 400 cellules/ μl (reslizumab) ou ≥ 300 (mépolizumab) sous corticostéroïde à l'instauration du traitement ET au moins 2 épisodes d'exacerbations asthmatiques ayant nécessité un traitement par corticostéroïde oral (≥ 3 jours chacun) dans les 12 derniers mois malgré un traitement de fond associant des corticostéroïdes inhalés à dose élevée et un bronchodilatateur d'action longue ($\beta 2$ -agoniste inhalé à longue durée d'action) [stade 4/5 GINA] OU une corticothérapie orale pendant au moins 6 mois au cours des 12 derniers mois.

Les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé, en raison d'un traitement de fond inadapté, de problèmes d'observance, de comorbidités ou de facteurs de risque aggravants non pris en charge, n'entrent pas dans ce périmètre.

Le service médical rendu par le reslizumab ou le mépolizumab est insuffisant dans les autres situations.

Critères du choix des agents biologiques dans l'asthme sévère

En dehors des mécanismes d'action qui diffèrent, certains critères sont importants à considérer.

Les IgE spécifiques et totales représentent des biomarqueurs de l'omalizumab, et les éosinophiles des biomarqueurs des 3 traitements biologiques. Le taux d'éosinophiles sanguins est un critère de sélection des patients traités par anti-IL-5. Cependant, il n'existe pas de biomarqueurs qui puissent guider les cliniciens pour prédire ou évaluer l'efficacité de ces traitements (8). En particulier, le dosage des IgE n'a aucun intérêt après l'instauration du traitement par omalizumab.

Il est intéressant de noter que les traitements biologiques ont permis de mieux comprendre les mécanismes de l'asthme. Ainsi, l'omalizumab a un effet

intéressant sur la prévention des exacerbations dues aux rhinovirus (9, 10).

Les 3 agents biologiques peuvent être administrés après l'âge de 12 ans, mais seul l'omalizumab peut être prescrit à l'enfant de 6 à 12 ans (11).

L'omalizumab est administré par voie sous-cutanée avec un dosage variable selon le taux d'IgE totale et le poids du sujet. Le mépolizumab est administré par voie sous-cutanée à dose unique, et le reslizumab, par voie intraveineuse avec un dosage variable selon le poids du sujet.

Les cliniciens éprouvent souvent des difficultés à déterminer l'efficacité des traitements biologiques car, si ces derniers préviennent les exacerbations, il n'y a pas de marqueur biologique ou clinique démontré d'efficacité précoce pour les anti-IL-5. En revanche, l'efficacité de l'omalizumab doit être recherchée par le clinicien après 16 semaines par un questionnaire simple qui a montré sa valeur dans les essais cliniques et en "vraie vie" (12).

Stratification des patients

La stratification des patients pour un traitement biologique est fondée sur la clinique, la présence d'une allergie aux pneumallergènes perannuels (acariens essentiellement), le taux d'IgE et le taux de polynucléaires éosinophiles (*tableau, p. 40*). Les autres tests, dont la mesure de la fraction du monoxyde d'azote (NO) dans l'air expiré, n'ont pas d'intérêt. En tenant compte des critères de sélection et en fonction des données actuelles dans un domaine de recherche très actif qui peut évoluer très vite, les experts de l'article publié dans l'*European Respiratory Journal* ont proposé un algorithme pour aider les cliniciens à choisir un traitement biologique (*figure, p. 40*) [7].

Conclusion

Le parcours de soins pour le choix d'un traitement biologique dans l'asthme sévère est un sujet en progrès rapide et les propositions d'algorithme décisionnel devront être évaluées et mises à jour très régulièrement. À l'heure actuelle, il n'y a pas de données

Mots-clés

Allergie
Anticorps
anti-interleukine 5
Anticorps
anti-immunoglobuline E
Asthme sévère
Parcours de soins
Polynucléaires
éosinophiles

Highlights

» *This paper helps the practicing physician to select biologics for the treatment of severe asthma.*

» *It is based on recommendations from the Haute Autorité de santé and from NICE (National Institute for Health and Care Excellence).*

» *Simple care pathways are needed for the treatment of severe asthma.*

Keywords

Allergy
Anti interleukin-5 antibody
Anti immunoglobulin E antibody
Severe asthma
Care pathways
Eosinophil polynuclears

Références bibliographiques

1. Norman G, Faria R, Paton F et al. *Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess* 2013;17(52):1-342.
2. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, Abraham I. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(5):1362-1370.e2.
3. Cabon Y, Molinari N, Marin G et al. *Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. Clin Exp Allergy* 2017;47(1):129-38.
4. Wenzel S, Castro M, Corren J et al. *Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet* 2016;388(10039):31-44.
5. Cockle SM, Styne G, Gunsoy NB et al. *Comparative effectiveness of mepolizumab and omalizumab in severe asthma: An indirect treatment comparison. Respir Med* 2017;123:140-8.
6. Albers FC, Müllerova H, Gunsoy NB et al. *Biologic treatment eligibility for real-world patients with severe asthma: The IDEAL study. J Asthma* 2018;55:152-60.
7. Bousquet J, Brusselle G, Buhl R et al. *Care pathways for the selection of a biologic in severe asthma. Eur Respir J* 2017;50(6).
8. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. *Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):909-16.

Tableau. Stratification des patients.

	Omalizumab	Anti-IL-5
Mécanisme d'action primaire	Anti-IgE	Anti-IL-5
Autres mécanismes potentiels	Anti-rhinovirus	
Biomarqueurs pour la sélection	Tests cutanés/IgE aux pneumallergènes perannuels	Polynucléaires éosinophiles sanguins (300 cellules/ μ l pour le mepolizumab, 400 cellules/ μ l pour le reslizumab)
Stratification des patients	Asthme sévère + doses optimales de corticostéroïdes inhalés et β_2 -agonistes inhalés à longue durée d'action + exacerbations	
Efficacité	Essais cliniques randomisés Essais cliniques en vraie vie	Essais cliniques randomisés
Enfants	≥ 6 ans	≥ 12 ans
Sélection des patients	IgE totales + poids	Poids pour le reslizumab
Administration	Voie sous-cutanée	Mépolizumab : voie sous-cutanée Reslizumab : voie intraveineuse
Indicateur cliniquement pertinent	Exacerbation asthmatique sévère	
Sécurité d'emploi	> 10 ans de surveillance post-marketing	Données des essais cliniques
Critère d'arrêt du traitement	Évaluation clinique (4 mois)	Vague (12 mois)

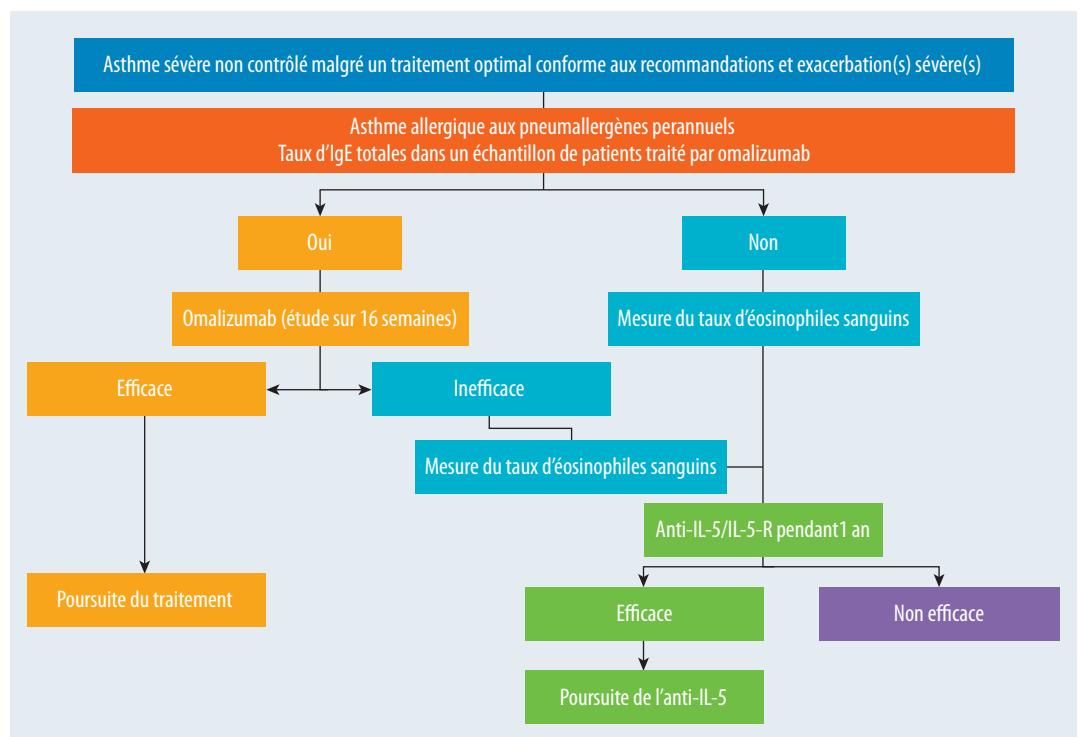


Figure. Algorithme décisionnel pour un traitement biologique dans l'asthme sévère, d'après (7).

comparant directement l'efficacité des traitements biologiques dans les populations éligibles à plusieurs de ces traitements. Enfin, il faudra positionner ces traitements biologiques en regard d'autres approches

thérapeutiques, comme par exemple l'azithromycine et les antagonistes de la prostaglandine D2, mais aussi face aux traitements non pharmacologiques comme la thermoplastie bronchique.

J. Bousquet déclare avoir des liens d'intérêts avec ALK, AstraZeneca, GSK, Novartis, Roche, Sanofi/Regeneron, Stallergenes et Teva (consultant ou études).

Marc Humbert déclare avoir des liens d'intérêts avec Actelion, Astrazeneca, Bayer, GSK, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi/Regeneron et Teva (consultant ou études).

Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

Références bibliographiques (suite p. 40)

9. 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(11):1005-15.

10. Kantor DB, McDonald MC, Stenquist N et al. Omalizumab is associated with reduced acute severity of rhinovirus-triggered asthma exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(12):1552-5.

11. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(5):1431-44.

12. Bousquet J, Rabe K, Humbert M et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007;101(7):1483-92.