

L'omalizumab (Xolair) un anticorps monoclonal au service de l'asthme!

Christine Robitaille et Michel Fleury



Vous voulez prescrire l'omalizumab ? Lisez ce qui suit !

L'asthme allergique grave non maîtrisé demeure un problème prévalent et coûteux pour le système de santé¹⁻⁴. L'omalizumab (Xolair) est donc à considérer dans l'arsenal thérapeutique, conformément au Consensus canadien sur le traitement de l'asthme (www.poumon.ca/cts-sct/guidelines-lignes_f.php) mis à jour périodiquement. L'utilisation de ce médicament doit être bien ciblée.



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Mécanisme d'action

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à l'immunoglobuline E (IgE), bloquant ainsi les interactions entre les IgE et les récepteurs présents sur les mastocytes et les basophiles. La libération des médiateurs inflammatoires est alors inhibée^{2,3,5-7}. L'administration du médicament entraîne une diminution rapide des taux d'IgE circulantes libres de 96 % en une heure, bien que les examens de laboratoire courants pour en mesurer les taux sériques ne permettent pas de la déceler^{2,5,7}.

Indications

Au Canada, l'omalizumab est le seul anticorps monoclonal anti-IgE approuvé par Santé Canada en 2004 dans le traitement de l'asthme allergique persistant modéré ou grave chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans^{1,2,7}. Il est important d'avoir l'opinion d'un spé-

M^{me} Christine Robitaille, pharmacienne, exerce au Département de pharmacie du CSSS de la Vieille-Capitale. Le D^r Michel Fleury, omnipraticien, pratique à l'unité de médecine familiale (UMF) Maizerets du CSSS de Québec-Nord. Cette UMF – GMF est liée au Centre hospitalier affilié universitaire de Québec.

Tableau 1

Indications et critères d'utilisation de l'omalizumab dans l'asthme^{1,2}

- ⊗ Diagnostic d'asthme allergique modéré ou grave mal maîtrisé
- ⊗ Utilisation de fortes doses de corticostéroïdes en inhalation (dose quotidienne minimale de 500 µg de fluticasone ou l'équivalent)
- ⊗ Utilisation régulière d'un médicament d'entretien supplémentaire
- ⊗ Adulte ou enfant de plus de 12 ans
- ⊗ Poids entre 20 kg et 150 kg
- ⊗ Résultat positif à un test cutané ou à une épreuve de réactivité *in vitro* après une exposition à au moins un pneumallergène apériodique
- ⊗ Maîtrise des facteurs environnementaux
- ⊗ Utilisation d'un plan d'action écrit
- ⊗ Dose calculée d'omalizumab < 750 mg
- ⊗ Titres initiaux d'IgE entre 30 UI/ml et 700 UI/ml
- ⊗ Essai thérapeutique minimal de seize semaines pour valider l'efficacité ou l'inefficacité du traitement

Adapté de : Chapman KR, Cartier A, Hébert J et coll. Le rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique grave. *Can Respir J* 2006 ; 13 (suppl. B) : 10B-20B. Reproduction autorisée.

cialiste de l'asthme afin d'évaluer la pertinence de ce traitement et la réponse du patient par différents examens objectifs¹⁻³. Les critères d'utilisation de l'omalizumab se trouvent dans le *tableau 1*^{1,2}.

L'omalizumab ne doit pas être employé comme médicament de secours en cas de crise d'asthme⁷. Par ailleurs, il n'est pas approuvé dans le traitement de la rhinite allergique ni d'autres maladies allergiques connexes^{1,6}.

Tableau II**Critères de maîtrise de l'asthme¹**

Caractéristiques	Fréquence ou valeur
Symptômes diurnes	< 4 jours/semaine
Symptômes nocturnes	< 1 nuit/semaine
Activité physique	Normale
Exacerbations	Légères, peu fréquentes
Absence du travail ou de l'école causée par l'asthme	Aucune
Besoin d'un agoniste des récepteurs β_2 -adrénergiques à action rapide	< 4 doses/semaine
VEMS ou DEP	\geq 90 % du meilleur résultat personnel
Variation diurne du DEP*	< 10 % – 15 %

VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

DEP : débit expiratoire de pointe

* La variation diurne correspond au DEP le plus élevé moins le plus faible, divisé par le plus élevé, multiplié par 100 pour le matin et le soir (sur une période de deux semaines).

Source : Lougheed MD, Lemière C, Dell SD et coll. Continuum de prise en charge de l'asthme de la Société canadienne de thoracologie – Résumé du consensus 2010 pour les enfants de six ans et plus et les adultes. *Can Respir J* 2010 ; 17 (1) : 1-11. Reproduction autorisée.

L'innocuité et l'efficacité de l'omalizumab pendant la grossesse n'ont pas été établies^{1,2,6}. La Food and Drug Administration (FDA) classe ce médicament dans la catégorie B en cas de grossesse^{2,6}.

Efficacité clinique

L'omalizumab diminue de façon considérable les taux d'exacerbations aiguës de l'asthme, la dose de corticostéroïdes en inhalation de 25 % en moyenne, le recours à un médicament de secours, le nombre de consultations médicales et d'hospitalisations, tout en atténuant les symptômes de la maladie et en améliorant la qualité de vie²⁻⁷. En ce qui concerne les effets de l'omalizumab sur la fonction pulmonaire, les résultats manquent d'uniformité⁵.

Posologie et durée de traitement

L'omalizumab est administré par voie sous-cutanée toutes les deux à quatre semaines, selon le poids corporel et le taux sérique d'IgE avant le traitement (www.novartis.ca/products/en/pharmaceuticals-x.shtml)¹⁻⁷. Il faut évaluer l'état général du patient à intervalles réguliers et sa réponse au traitement après une période de quatre à six mois. On doit alors cesser le traitement si l'asthme n'est pas mieux maîtrisé^{2,5}. S'il est efficace, le traitement peut être poursuivi, mais sa durée optimale et sûre est inconnue⁵. Au moment de l'arrêt, les effets de l'omalizumab s'estompent en l'espace de six à douze mois^{2,5,7}.

**Les pièges à éviter****Ne pas vérifier les critères de maîtrise de l'asthme**

Les critères de maîtrise de l'asthme sont à vérifier auprès du patient à chaque consultation afin de bien orienter le traitement (*tableau II*)¹.

Ne pas vérifier les facteurs environnementaux du patient

Les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'origine et la persistance de l'asthme, la gravité de l'obstruction bronchique et la capacité de maîtriser adéquatement la maladie¹.

Ne pas vérifier l'observance du traitement par le patient

Il faut revoir le plan d'action écrit à chaque consultation ainsi que l'observance au traitement d'entretien¹.

Prescrire l'omalizumab sans consulter un spécialiste de l'asthme

Il faut diriger le patient vers un spécialiste de l'asthme lorsqu'on envisage un traitement par l'omalizumab. Ce dernier s'assurera que le traitement classique est optimal et que le patient répond bien aux critères d'utilisation de l'omalizumab¹⁻³.

Surveiller les taux d'IgE durant le traitement pour ajuster la posologie

Une fois le traitement amorcé, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie ni de remesurer les taux sériques d'IgE, sauf si le traitement a été interrompu pendant plus d'un an^{2,7}.

Diminuer les doses de corticostéroïdes dès l'ajout de l'omalizumab

Le retrait complet des corticostéroïdes par voie orale est un objectif thérapeutique valable. Pour les corticostéroïdes en inhalation, une réduction graduelle pour atteindre des valeurs de basses à moyennes, selon la réponse clinique mesurée, semble raisonnable^{2,3,7}.



Je fais une réaction : est-ce mon médicament ?

La plupart des effets indésirables, d'intensité légère à modérée, comprennent des réactions au point d'injection (45 %), des infections virales (24 %), des infections des voies respiratoires supérieures (19 %), des sinusites (16 %), des céphalées (15 %) et des pharyngites (10 %)^{2,7}.

Anaphylaxie

Le risque d'anaphylaxie est de 0,1 % à 0,2 %²⁻⁹. Le mécanisme d'action en est inconnu^{5,6,8,9}. L'anaphylaxie peut se présenter sous forme de bronchospasme, d'urticaire, d'œdème de Quincke de la langue ou de la gorge, d'hypotension et de syncope^{6,7,9}.

Avant de commencer le traitement, il est recommandé d'obtenir le consentement éclairé et écrit du patient, de lui enseigner les signes et symptômes d'anaphylaxie et de s'assurer qu'il a en sa possession un auto-injecteur d'adrénaline^{3,5-9}. Avant chaque injection du médicament, l'état de santé du patient doit être réévalué : signes vitaux, maîtrise de l'asthme et mesure de la fonction pulmonaire^{8,9}. Les injections doivent avoir lieu dans un établissement médical pourvu d'appareils de réanimation ou dans le cadre d'un réseau de cliniques d'injection de ce médicament où se trouvent des professionnels capables de reconnaître et de traiter rapidement une telle réaction^{3,7-9}. Le patient doit demeurer en observation jusqu'à deux heures après les trois premières injections et trente minutes pour les injections subséquentes, ce qui permettrait de détecter 75 % des cas d'anaphylaxie^{3,5,8,9}.

Tumeurs

Une légère augmentation du taux de tumeurs diverses (0,5 %) comparativement au placebo (0,2 %) a été observée^{2,3,6,7}. À la lumière des données existantes, il ne semble toutefois pas y avoir de lien de cause à effet^{2,3,5-7}.



Ce que vous devez retenir...

- Il faut orienter le patient vers un spécialiste de l'asthme avant de prescrire l'omalizumab.
- L'omalizumab est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en présence d'asthme allergique de modéré à grave persistant malgré de fortes doses de corticostéroïdes en inhalation et la prise d'au moins un médicament d'entretien supplémentaire.
- L'omalizumab doit faire l'objet d'un essai thérapeutique de seize semaines pour en vérifier l'efficacité.
- L'omalizumab atténue les symptômes et les exacerbations de l'asthme, tout en permettant une réduction des doses de corticostéroïdes.
- L'anaphylaxie peut survenir à chacune des injections et un suivi étroit du patient doit donc être instauré.
- Les résultats définitifs de l'étude EXCELS sur l'innocuité du produit sont attendus en 2012.

Troubles cardiovasculaires et emboliques

En août 2009, Santé Canada examinait l'existence d'un lien possible entre l'utilisation de l'omalizumab et un risque accru de problèmes cardiovasculaires et emboliques. Les résultats définitifs de l'étude EXCELS, d'une durée de cinq ans, sur l'innocuité de l'omalizumab sont attendus en 2012. À l'heure actuelle, on ne recommande pas de cesser le traitement chez le patient qui en retire des bienfaits (www.hc-sc.gc.ca/aahc-asc/media/advisories-avis/_2009/2009_129-fra.php)^{5,6}.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Aucune interaction cliniquement significative n'a été signalée⁷.



Et le prix ?

Le coût annuel du traitement est élevé, soit 12 000 \$ en moyenne. Il pourrait être compensé par les économies liées aux soins de santé coûteux qu'engendre un patient souffrant d'asthme allergique grave mal maîtrisé. Le programme XHALE d'assistance et d'éducation pour les patients prenant de l'omalizumab (www.xhale.ca) et la participation des compagnies d'assurances privées peuvent permettre d'en amortir le coût².

Thèmes de formation continue *des prochains numéros*

- **Mars 2012**
**Les patients atteints
de maladies vasculaires**
- **Avril 2012**
Les hépatites virales
- **Mai 2012**
**Les questions
médicolégales au quotidien**
- **Juin 2012**
**Les affections liées
à l'activité physique en pédiatrie**
- **Juillet 2012**
**Les grands syndromes cliniques
chez la personne âgée**
- **Août 2012**
Les troubles du mouvement
- **Septembre 2012**
Les nouveautés en santé mentale
- **Octobre 2012**
L'oncologie 101



Est-ce sur la liste ou pas ?

L'omalizumab ne se retrouve pas sur la liste régulière des médicaments du Québec et n'est pas un médicament d'exception ayant des indications reconnues pour le remboursement par la RAMQ. 📄

M^{me} Christine Robitaille et le D^r Michel Fleury n'ont déclaré aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Lougheed MD, Lemièrre C, Dell SD et coll. Continuum de prise en charge de l'asthme de la Société canadienne de thoracologie – Résumé du consensus 2010 pour les enfants de six ans et plus et les adultes. *Can Respir J* 2010 ; 17 : 1-11.
2. Chapman KR, Cartier A, Hébert J et coll. Le rôle de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique grave. *Can Respir J* 2006 ; 13 (suppl. B) : 10B-20B.
3. National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel report 3 (EPR3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda : Department of Health and Human Services ; 2007.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Mis à jour en 2010. Site Internet : www.ginasthma.org (Date de consultation : novembre 2011).
5. Pelaia G, Gallelli L, Renda T et coll. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011 ; 4 : 49-59
6. Tan RA, Corren J. Safety of omalizumab in asthma. *Expert Opin Drug Saf* 2011 ; 10 (3) : 463-71.
7. Association des pharmaciens du Canada. Monographie de l'omalizumab (Xolair). *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : L'Association ; 2011. p. 3169-72.
8. Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I et coll. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 (6) : 1373-7.
9. Kim HL, Becker A. Omalizumab: practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010 ; 6 (1) : 1-9.

Erratum

Une erreur s'est glissée dans le texte de la chronique Info-comprimée d'octobre 2011 intitulée : « Quand la pression monte : l'aliskirène (Rasilez) à la rescousse »

À la page 72, il est indiqué que l'aliskirène ... « doit être utilisé avec au moins un agent hypertenseur ». Il aurait fallu lire : « doit être utilisé avec au moins un agent antihypertenseur. »

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.