



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

**L'UTILISATION DE L'OMALIZUMAB DANS LE
TRAITEMENT DE LA RHINOCONJONCTIVITE
ALLERGIQUE**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 23 juin 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Amélie PARRANG**
née le 16 décembre 1985 à Sarreguemines (57)

Membres du Jury

Président :	M. Stéphane GIBAUD,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Gilbert FAURE,	Professeur des universités, Praticien Hospitalier
	M. Gabriel TROCKLE,	Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy
	M. Arnaud MASSON,	Spécialiste en médecine générale, chargé d'enseignement de médecine générale à la Faculté de Médecine de Nancy

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable du Collège d'Enseignement :
Pharmaceutique Hospitalier**

Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES
HONORAIRES**

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement

Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAILOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER Sémiologie

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɖ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɖ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, je souhaite remercier tous ceux qui m'ont soutenue et aidée dans la réalisation de cette thèse.

A mes directeurs de thèse,

Monsieur Gilbert FAURE

Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy

Monsieur Gabriel TROCKLE

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger ce travail, pour vos conseils et votre disponibilité.

Veillez trouver ici le témoignage de mes remerciements et de mon plus profond respect

A mon jury de thèse,

Monsieur Stéphane GIBAUD

Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour l'honneur que vous n'avez fait en acceptant de présider ce jury,
Veillez trouver ici l'expression de ma plus sincère reconnaissance

Monsieur Arnaud MASSON

Spécialiste en médecine générale, Titulaire de la capacité de gériatrie,
Chargé d'enseignement de médecine générale à la Faculté de Médecine de Nancy

Pour l'honneur que vous me faites en jugeant mon travail et pour avoir accepté cette tâche avec autant d'enthousiasme.

Soyez assuré de ma plus sincère considération

A mes parents et à mes frères,

Pour m'avoir toujours soutenue et encouragée dans cette voie, pour votre patience et pour avoir cru en moi

A Nicolas,

Pour ta présence, ton soutien et ta confiance (et pour avoir rattrapé quelques petites erreurs d'informatique aussi)

A mes grands parents,

Présents et disparus pour votre affection et vos encouragements. A mes grands parents maternels, mes études sont terminées, vous pouvez arrêter de stresser maintenant.

A tout le reste de ma famille,

Pour votre soutien et pour l'intérêt que vous avez porté à mes études

A Magda,

Ca y est, on a fini la fac, merci pour ces 6 années d'amitié passées en binôme et pour ton soutien comme tu l'as dit toi-même à n'importe quelle heure du jour et de la nuit, je nous souhaite encore de nombreuses années d'amitié

A mes autres amis,

Ophélie, Rachel, Mathieu... pour votre amitié et les bons moments passés ensemble

SOMMAIRE

Introduction.....	1
1) Physiopathologie de la réaction d’hypersensibilité de type I	2
1.1) Déroulement de la réaction	2
1.1.1) Sensibilisation.....	2
1.1.2) La réaction allergique immédiate	5
1.1.3) La réaction allergique non immédiate	6
1.2) Les immunoglobulines E.....	9
1.2.1) Généralités sur les immunoglobulines.....	9
1.2.2) Structure des IgE	10
1.2.3) Activités biologiques	11
1.2.4) Les récepteurs des IgE.....	11
1.2.4.1) Le récepteur FCεRI	11
1.2.4.2) Le récepteur FCεRII	12
1.2.4.3) Régulation de l’expression de ces récepteurs.....	13
2) Clinique de la Rhinoconjonctivite allergique.....	14
2.1) Rhinite	14
2.1.1) Le nez normal : anatomie et physiologie	14
2.1.1.1) La cavité nasale	14
2.1.1.2) La muqueuse nasale	14
2.1.1.3) Physiologie nasale	15
2.1.2) Physiopathologie et clinique de la rhinite allergique.....	16
2.1.2.1) La phase aiguë.....	16
2.1.2.2) La phase chronique	17
2.1.3) Classification des rhinites.....	17
2.2) Conjonctivite allergique	18
2.2.1) La conjonctive normale	18
2.2.2) Les conjonctivites allergiques saisonnières et perannuelles	19
2.2.3) La kérato conjonctivite allergique.....	20

2.2.4) La kérato conjonctivite printanière	20
2.2.5) La conjonctivite giganto papillaire	21
2.2.6) Le lien rhinite-conjonctivite	21
2.3) L'asthme allergique	21
3) Epidémiologie de la RCA.....	23
3.1) Prévalence de la RCA.....	23
3.1.1) L'étude ECHRS	23
3.1.2) L'étude ISAAC	24
3.1.3) Intérêt de ces études.....	25
3.2) Les facteurs de risque de la RCA	26
3.2.1) Les facteurs héréditaires	26
3.2.2) L'exposition aux allergènes	26
3.2.3) Les infections de la petite enfance.....	26
3.2.4) La pollution.....	27
3.2.5) Conclusion	27
3.3) Qualité de vie de l'allergique	27
3.3.1) Comment mesurer l'altération de la qualité de vie ?	28
3.3.2) Troubles du sommeil.....	29
3.3.3) Les activités diurnes	29
3.4) Coûts de la RCA	30
3.5) Conclusion	31
4) Généralités sur les anticorps monoclonaux	32
4.1) Description des ACM	32
4.1.1) ACM murins.....	33
4.1.2) ACM chimériques	33
4.1.3) ACM humanisés.....	34
4.1.4) ACM humains	34
4.2) Nomenclature des ACM	35
4.3) Production des ACM.....	36
4.3.1) principe de production.....	36
4.3.2) Production industrielle.....	38
4.4) Domaines d'utilisation	38
4.4) Cibles des ACM.....	42

4.5) Conclusion	42
5) L'omalizumab	43
5.1) Découverte et description de l'omalizumab	43
5.2) Pharmacocinétique de l'omalizumab.....	44
5.2.1) Administration.....	44
5.2.2) Absorption.....	45
5.2.3) Distribution.....	45
5.2.4) Métabolisation et élimination.....	46
5.3) Pharmacologie.....	47
5.4) Pharmacodynamie	49
5.4.1) Diminution du taux d'IgE sériques libres.....	49
5.4.2) Diminution du nombre de récepteurs pour les IgE.....	49
5.4.2.1) Les mécanismes de cette diminution.....	49
5.4.2.2) Quantification de cette diminution.....	50
5.4.2.3) Cinétique	51
5.4.2.4) Les effets de la diminution des FcεRI	51
5.4.3) Inhibition compétitive des complexes	53
5.4.4) inhibition de la présentation de l'antigène.....	53
5.4.4.1) Inhibition de l'interaction des IgE avec leurs récepteurs.....	53
5.4.4.2) Régulation des récepteurs des IgE	54
5.4.4.3) Conséquences de la non présentation de l'allergène	55
5.4.5) L'omalizumab est non anaphylactogène.....	56
5.4.6) Conclusion	57
5.5) Posologies.....	57
5.6) Efficacité	61
5.6.1) Efficacité clinique	61
5.6.1.1) Efficacité dans la RAS due aux pollens de bouleau	62
5.6.1.2) Efficacité dans la RAS due aux pollens de gramineés	63
5.6.1.3) Efficacité clinique dans la RAP.....	65
5.6.2) Efficacité de l'omalizumab dans la cascade réactionnelle allergique	67
5.6.2.1) efficacité sur la reponse nasale aigue	67

5.6.2.2) Efficacité sur l'inflammation allergique	68
5.6.3) L'omalizumab combiné à l'immunothérapie	70
5.6.4) Omalizumab et rhinite associée à l'asthme	71
5.6.5) Conclusion	71
5.7) Tolérabilité et effets indésirables.....	72
5.7.1) Réaction au site d'injection.....	72
5.7.2) Voies aériennes supérieures, infections virales et céphalées.....	73
5.7.3) Hypersensibilité à l'omalizumab	73
5.7.4) Infections helminthiques	74
5.7.5) Cancers	75
5.7.6) Constantes de laboratoire.....	75
5.7.7) Grossesse et allaitement	76
5.7.8) Interactions médicamenteuses.....	77
5.7.9) Retraitement et tolérabilité à long terme.....	77
5.7.10) Conclusion	78
5.8) Le coût du traitement et ses conséquences	78
Conclusion	81
Bibliographie :.....	82
Annexe : RQLQ.....	87

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : La polarisation Th1/Th2.....	4
Figure 2 : Les différents signaux nécessaires à la production des IgE.....	4
Figure 3 : Les médiateurs libérés par les éosinophiles et leurs effets.....	8
Figure 4 : Représentation schématique de la structure d'une IgE	10
Figure 5 : Schéma comparatif de la structure des IgE avec les IgG	10
Figure 6 : Le récepteur FcεRI	11
Figure 7 : Interaction IgE/FcεRI/allergène.....	12
Figure 8 : Le récepteur FCRII avec ses 3 lectines en haut du schéma	13
Figure 9 : Anatomie du nez.....	14
Figure 10 : Structure normale de la conjonctive et des paupières	19
Figure 11 : Conjonctivite allergique.....	20
Figure 12 : La kérato-conjonctivite atopique	20
Figure 13 : Kérato conjonctivite printanière	21
Figure 14 : Conjonctivite giganto papillaire.....	21
Figure 15 : Prévalence de la rhinite allergique chez les adultes de 20 à 44 ans dans les différents centres ayant participé à l'étude ECHRS.....	24
Figure 16 : Prévalence de la rhinoconjonctivite allergique chez les 13-14 ans d'après l'étude ISAAC .	24
Figure 17 : Prévalence des symptômes de RCA	25
Figure 18 : Schéma d'un anticorps	32
Figure 19 : Représentation schématique des différents types d'anticorps monoclonaux.....	35
Figure 20 : Schéma de la production d'un anticorps monoclonal.....	37
Figure 21 : Structure tridimensionnelle de l'omalizumab, les parties murines sont en jaunes, les parties humaines en rose	43
Figure 22 : Modèle pharmacocinétique de l'omalizumab	44

Figure 23 : Absorption de l'omalizumab selon différentes doses et voies d'administration	45
Figure 24 : Site de liaison de l'omalizumab sur le domaine Cε3 des IgE libres	47
Figure 25 : Les complexes formés par l'omalizumab et les IgE	48
Figure 26 : Chute du taux d'IgE et diminution de la densité des FcεRI qui lui est associée lors d'un traitement par omalizumab	50
Figure 27 : Chute du nombre de FcεRI à la surface des mastocytes et réduction du diamètre de réaction cutané qui lui est associé	52
Figure 28 : Corrélation entre le taux d'IgE et la densité de Fc RI à la surface des CD	55
Figure 29 : Diminution du nombre de FcεRI à la surface des CD	55
Figure 30 : Réarrangement du domaine Cε3 de l'IgE après sa liaison au FcεRI	56
Figure 31 : Efficacité de l'omalizumab sur les symptômes de PAR	65
Figure 32 : Recours aux Anti H1 durant le traitement par omalizumab et placebo	66
Figure 33 : Quantités d'EPO dans les biopsies nasales des groupes omalizumab et placebo durant la saison pollinique.....	69

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les médiateurs libérés par les mastocytes et leur rôle dans la réaction allergique.....	6
Tableau 2 : Résultats du RQLQ	28
Tableau 3 : Résultats du questionnaire WPAI-AS.....	29
Tableau 4 : ACM thérapeutiques sur le marché en 2009.....	41
Tableau 5 : ACM sous ATU en France en 2009.....	41
Tableau 6 : Masse corporelle et taux d'IgE sériques des différents « patients exemples »	57
Tableau 7 : Doses d'omalizumab à administrer selon le poids et le taux d'IgE	59
Tableau 8 : les différents EI de l'omalizumab.....	72
Tableau 9 : Fréquence des effets indésirables observés dans les groupes omalizumab et témoins....	73
Tableau 10 : Evolution des grossesses exposées à l'omalizumab en comparaison à celles exposées au placebo	76
Tableau 11 : Comparaison des EI lors d'un traitement initial et d'un retraitement par omalizumab ..	77
Tableau 12 : Coût annuel par individu du traitement par omalizumab en France	79

TABLE DES ABRÉVIATIONS

AC : anticorps

ACM : Anticorps Monoclonal

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

AHAM : Anticorps Humains anti Anticorps Murins

AHAC : Anticorps Humains anti Anticorps Chimériques

AHAH : Anticorps Humains anti Anticorps Humanisés

ARIA : Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma

CAS : Conjonctivite Allergique Saisonnière

CAP : Conjonctivite Allergique Perannuelle

CD : Cellule Dendritique

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CDR : Complementary Determining Regions

CGP : Conjonctivite Giganto Papillaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

DCI : Dénomination Commune Internationale

ECHRS : European Community Respiratory Health Survey

ECP : Eosinophil Cationic Protein

EDN : Eosinophil derived neurotoxin

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EI : Effet Indésirable

EPO : Eosinophil Peroxydase

FcR : Récepteur pour le fragment Fc

FR : Framework

HER2 : récepteur Erb2 du facteur de croissance épidermique humain

GM-CSF:Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

ICAM : Intracellular Cell Molecule Adhesion

IFN : interferon

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

ISAAC : International Study of Asthma and Allergies in Childhood

ITAM : Immune recognition receptor Tyrosine based Activation Motifs

IV : Intra Veineuse

Ka : constante d'affinité

KCA : Kérato-Conjonctivite Atopique

KCP : Kérato-Conjonctivite Printanière

LB : Lymphocyte B

LLN : Liquide de Lavage Nasal

LT : leucotriène

LTh : Lymphocyte T helper

MBP : Major Basic Protein

OTC : Over The Counter

PAF : Platelet Activating Factor

PG : prostaglandine

QALY : Quality Adjusted Life Year

RA : Rhinite Allergique

RAI : Rhinite Allergique Intermittente

RAP : Rhinite Allergique Perannuelle

RAS : Rhinite Allergique Saisonnière

RCA : RhinoConjonctivite Allergique

RIT : Rush Immunothérapie

RQLQ : Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

SC : Sous Cutané

TNF : Tumor Necrosis Factor

TxA2 : Thromboxane A2

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule

VIP : Vaso Intestinal Peptide

WPAI-AS : Allergic specific Work Productivity and Activity Impairment

INTRODUCTION

La rhinoconjonctivite allergique (RCA) est une manifestation de l'hypersensibilité de type I à différents allergènes aéroportés pouvant être inhalés, dits également pneumallergènes, tels que les pollens, les phanères d'animaux domestiques, les acariens ou encore les moisissures. Les seules thérapies actuellement disponibles pour cette pathologie que sont la désensibilisation ou des traitements symptomatiques ne donnent la plupart du temps que des résultats insuffisants. Cette pathologie ayant beaucoup progressé ces dernières décennies, le développement de nouvelles thérapeutiques est devenu nécessaire. Le document qui suit, après avoir abordé la physiopathologie de la réaction d'hypersensibilité de type I ainsi que la clinique et l'épidémiologie de la RCA traite d'une possible nouvelle molécule thérapeutique pour cette pathologie : l'omalizumab.

1) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA RÉACTION D'HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE I

Le primo contact d'un individu atopique avec un allergène aboutit au cours de la première phase de la réaction allergique dite de sensibilisation, à la synthèse par le système immunitaire d'IgE spécifiquement dirigées contre cet allergène. Les contacts ultérieurs avec cet allergène mèneront au déclenchement d'une réaction d'hypersensibilité immédiate ou aigue qui pourra être suivie d'une réaction retardée également appelée réaction non immédiate. Le chapitre qui suit détaille chacune de ces étapes de la réaction d'hypersensibilité de type I dans laquelle les IgE ont un rôle central qui sera développé dans une deuxième partie.

1.1) DÉROULEMENT DE LA RÉACTION

1.1.1) SENSIBILISATION

CAPTURE ET PRÉSENTATION DE L'ALLERGÈNE

Le contact d'un pneumallergène avec une muqueuse (nasale, conjonctive, bronchique) n'induit aucune réaction chez l'individu sain.

En revanche, chez l'atopique, il est considéré comme antigène et va induire une réponse immunitaire. Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) présentes dans la muqueuse qui sont ici essentiellement les cellules dendritiques (CD) et les macrophages vont capter cet allergène et l'internaliser avant de le dégrader en peptides d'environ 7 à 14 acides aminés. Ces peptides sont ensuite apprêtés à la surface de la cellule à l'aide des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (dites CMH) de classe II avant que les CPA ne migrent vers les ganglions lymphatiques les plus proches afin de présenter l'allergène exprimé à leur surface aux lymphocytes T *helper* naïfs (les LTh0).

Ces LTh0 sont en fait des précurseurs de deux sous populations de LTh qui sont les LTh1 et les LTh2. La reconnaissance de l'antigène exprimé à la surface des CPA par le récepteur à cellule T que l'on appelle également TCR, des LTh0 active ces derniers qui vont alors sécréter de l'IL-2 et exprimer un récepteur à l'IL-12 à leur surface afin de permettre leur différenciation [1] [2].

LA POLARISATION LTH1/LTH2

La différenciation des LTh0 en LTh1 ou LTh2 est placée sous le contrôle d'un phénomène appelé commutation isotypique ou *switch* sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux. Cette différenciation est une étape charnière dans la survenue de la réaction allergique car elle conditionne le type de réaction immunitaire développé par l'organisme. En effet, les cellules Th1 induisent une réponse cellulaire alors que les cellules Th2 mènent à la réponse humorale observée dans l'atopie.

Plusieurs conditions doivent être réunies pour permettre la différenciation des LTh0 qui sont :

- L'interaction de l'antigène porté par les CMH de classe II avec le TCR des LTh0 comme décrit précédemment
- Le contact du ligand B7 situé à la surface des CPA avec son récepteur CD28 situé à la surface des LTh0
- La présence de certaines cytokines dans l'environnement du LTh0

Ainsi, la présence d'IL-12 et sa fixation sur son récepteur à la surface des LTh0 active le facteur STAT 4 (pour Signal Transducer and Activator of Transcription) qui active à son tour la protéine T-bet responsable de la polarisation Th1. Les LTh1, par l'intermédiaire de l'IFN- γ qu'ils produisent, activent les macrophages et les lymphocytes T cytotoxiques de la réponse cellulaire.

De la même façon, la fixation d'IL-4 sur son récepteur à la surface des LTh0 active le facteur de transcription STAT 6 qui permet à son tour l'expression du proto-oncogène c-maf et du facteur GATA-3 tous deux responsables de la polarisation Th2. Les LTh2 sont caractérisés par la sécrétion, sous le contrôle de c-maf et GATA-3, des interleukines 4, 5, 9 et 13 impliquées à divers niveaux dans le déclenchement de la réaction allergique.

GATA-3 est également un facteur d'inhibition de la synthèse de l'IFN- γ responsable de la polarisation Th1 mais aussi de la répression de la polarisation Th2 tandis que l'IL-4 et l'IL-13 synthétisées par les LTh2 réprime la différenciation en LTh1. INF- γ et IL-4/IL-13 sont donc antagonistes l'un de l'autre et l'on observera donc qu'un seul type de réponse lors d'une stimulation antigénique.

La différenciation des LTh0 en LTh1 est donc permise par l'IL-12 alors que la polarisation en LTh2 est due à l'IL-4. L'IL-4 est donc un facteur essentiel au développement de la réaction allergique et bien que l'on sache que l'IL-12 est produite par les cellules dendritiques et les lymphocytes T *natural killer*, l'origine de l'IL-4 reste encore aujourd'hui inconnue.

Chez les sujets sains cette balance Th1/Th2 est équilibrée, mais chez les allergiques, sous l'influence d'une hérédité atopique et de l'exposition aux allergènes, elle est dérégulée en faveur d'une prépondérance des LTh2 sur les LTh1 [3].

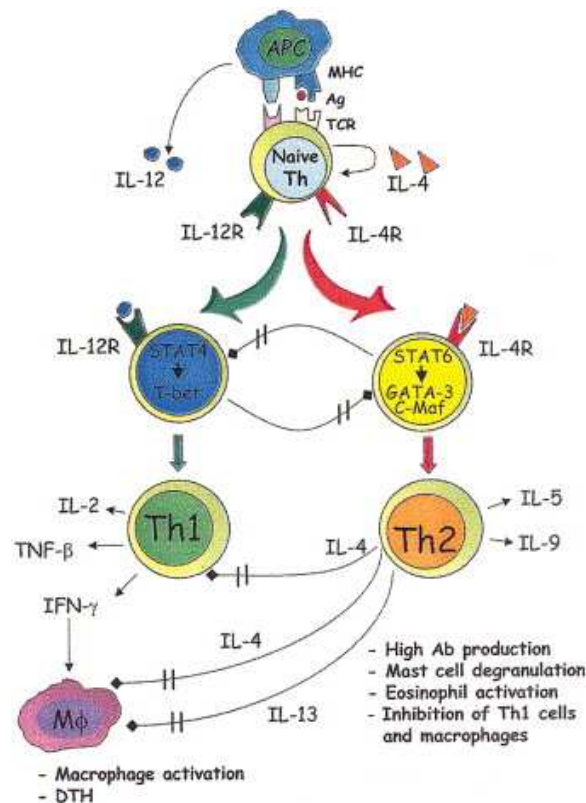


Figure 1 : La polarisation Th1/Th2, d'après [3]

LA PRODUCTION D'IgE

Deux signaux sont nécessaires à la transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'IgE : la présence d'IL-4 ou d'IL-13 synthétisées par les LTh2 et l'interaction du ligand CD40 à la surface des lymphocytes T avec son récepteur présent sur la membrane des LB. Ces signaux activent le gène *Cε* qui code pour la chaîne lourde des IgE.

Toutefois la synthèse d'IgE n'est possible que si le lymphocyte B a été préalablement sensibilisé à l'antigène via ses IgM de surface [4].

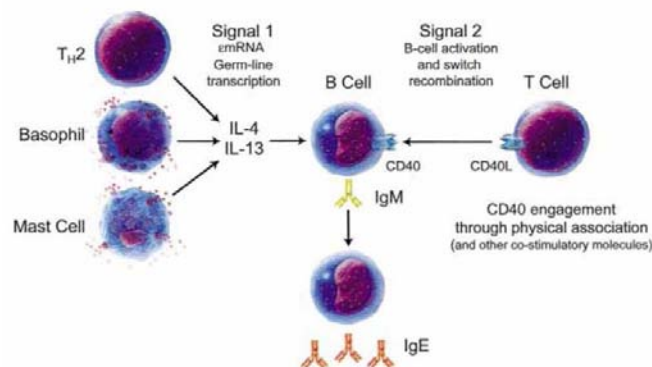


Figure 2 : Les différents signaux nécessaires à la production des IgE, d'après [4]

1.1.2) LA RÉACTION ALLERGIQUE IMMÉDIATE

Les mastocytes sont les principales cellules effectrices de cette réaction qui survient dans les quelques minutes suivant la réexposition d'un individu sensibilisé à un allergène.

Les IgE synthétisées lors de la phase de sensibilisation, fixées sur leurs récepteurs FCεRI situés à la surface des mastocytes vont être pontés par l'allergène. Cette interaction induit la dégranulation des mastocytes, c'est-à-dire le relargage dans l'épithélium des médiateurs contenus dans leurs granules parmi lesquels on distingue :

- Des médiateurs préformés : l'histamine, des enzymes protéolytiques (chymase, tryptase et kininogénase) et des protéoglycanes
- Des médiateurs néoformés : prostaglandines D₂ (PGD₂), leucotriènes C₄, B₄ et D₄ (LTC₄, LTB₄ et LTD₄), thromboxane A₂ (TxA₂) et PAF-acheter
- Des cytokines : IL-3, IL-4, IL-5, TNF-α et GM-CSF [1] [3]

Les médiateurs néoformés sont des composés lipidiques synthétisés *in situ* par le mastocyte à partir de l'acide arachidonique constituant la membrane cellulaire sous l'action de la phospholipase A₂ et de la cyclooxygénase (pour la formation du thromboxane A₂ et des prostaglandines) et de la lipooxygénase pour les leucotriènes [5].

Certains de ces médiateurs sont responsables de la clinique de cette réaction immédiate, tandis que les autres interviennent dans le déclenchement de la phase tardive de la réaction allergique.

LES MEDIEATEURS RESPONSABLES DE LA REACTION ALLERGIQUE IMMEDIATE

Les symptômes observés lors de la réaction allergique immédiate (éternuements, congestion, écoulement nasal lors de rhinite ou larmoiements, prurit oculaire lors de conjonctivite) sont dus à une augmentation de la perméabilité vasculaire, une vasodilatation ainsi qu'une augmentation de la production de mucus.

Toutes ces modifications sont induites par les médiateurs libérés par les mastocytes (tableau 1) : l'histamine (qui agit par l'intermédiaire de ses récepteurs H1), les leucotriènes, les PGD₂, le PAF-acheter et la bradykinine (formée par les kininogénases) sont des agents responsables de la vasodilatation ainsi que de l'augmentation de la perméabilité vasculaire. L'histamine et les leucotriènes, sont également responsables, avec la chymase, de l'hyperproduction de mucus. [1]

L'histamine a aussi la capacité de stimuler les neurones de type C. La dépolarisation de ces neurones suite à leur stimulation conduit à la libération de médiateurs inflammatoires dont la substance P qui accroît encore la perméabilité vasculaire et à l'apparition d'un reflexe sympathique qui renforce la vasodilatation par libération d'acétylcholine et de VIP (vasointestinal peptide) [1].

LES MEDiateURS RESPONSABLES DU DECLenchement DE LA REACTION ALLERGIQUE NON IMMEDIATE

Certains médiateurs libérés par les mastocytes permettent l'arrivée sur le site de la réaction allergique de cellules impliquées dans la réaction non immédiate.

Ainsi l'IL-5 est un facteur induisant la prolifération et la différenciation des éosinophiles au niveau de la moelle osseuse, l'IL-3, les LTB₄ et le PAF-acether ont une action chimiotactique, sur les basophiles pour l'IL-3 et sur les neutrophiles et les éosinophiles pour les deux autres.

Le TNF α et l'IL-4 entraînent l'apparition à la surface de l'endothélium de molécules d'adhésion cellulaire responsable de l'infiltration des leucocytes dans les tissus [1].

Par ailleurs, la dégranulation des mastocytes contribue à l'entretien de la réaction allergique car l'IL-4 qu'ils libèrent entraîne, comme décrit dans la phase de sensibilisation, une nouvelle différenciation des LTh0 en LTh2 ainsi qu'une nouvelle sécrétion d'IgE par les plasmocytes.

Mediator	Actions
Histamine*	↑Vascular permeability, vasodilation, ↑mucus production, bronchoconstriction, activation of nociceptive neurons
Proteases (tryptase, chymotryptase, carboxypeptidase, kininogenase)*	Degradation of tissue, activation of protein precursors, ↑mucus production, generation of bradykinin
Arachidonic acid derivatives† Leukotrienes (B ₄ , C ₄ , D ₄)	↑Vascular permeability, ↑mucus production, bronchoconstriction, neutrophil/eosinophil chemoattractant (B ₄), ↑leukocyte adhesion molecule expression (B ₄)
PGD ₂	↑Vascular permeability, bronchoconstriction (↑transient airway hyperresponsivity)
Thromboxane A ₂	Bronchoconstriction
Cytokines† IL-3	Hematopoietic growth factor, chemoattractant for basophils
IL-4	↑IgE antibody formation by B lymphocytes, ↑differentiation of T _H 2 from T _H 0 thymocytes
IL-5	↑Eosinophil proliferation and differentiation, chemoattractant for eosinophils and basophils
TNF- α	Potent stimulator of inflammatory cascade, up-regulation of leukocyte adhesion molecules on endothelium
GM-CSF	↑Proliferation of granulocytes
Platelet-activating factor†	Eosinophil/neutrophil chemoattractant, ↑vascular permeability

*Preformed in granules.

†Synthesized de novo on allergen exposure.

Tableau 1 : Les médiateurs libérés par les mastocytes et leur rôle dans la réaction allergique d'après [1]

1.1.3) LA RÉACTION ALLERGIQUE NON IMMÉDIATE

C'est une réaction inflammatoire qui survient dans les 3 à 11 heures après l'exposition à l'allergène et qui aboutit à une congestion nasale persistante [1].

Elle se caractérise par l'arrivée massive de cellules immunitaires et inflammatoires, notamment d'éosinophiles et de basophiles mais également de neutrophiles et de lymphocytes sur le site de la réaction allergique.

Comme décrit précédemment, le TNF α et l'IL-4 libérés par les mastocytes lors de la phase immédiate sont responsables de l'apparition à la surface de l'endothélium de molécules d'adhésion cellulaire de

la superfamille des immunoglobulines (les ICAM pour Intracellular Cell Molecule Adhesion et VCAM pour Vascular Cell Adhesion Molecule) et de la superfamille des sélectines (P sélectines et E sélectines). L'interaction de ces molécules avec leurs récepteurs que sont les intégrines et la L sélectine exprimés à la surface des leucocytes ainsi que les cytokines chimioattractives, le PAF-acether et les leucotriènes B₄, eux aussi libérées par les mastocytes, entraîne la sortie des leucocytes de la circulation sanguine et leur infiltration dans le tissu respiratoire [1].

LES EOSINOPHILES

Les éosinophiles sont des leucocytes polynucléaires qui en physiologie jouent un rôle important dans la défense contre les parasites notamment les helminthes grâce aux médiateurs toxiques contenus dans leurs granules.

Chez les individus atopiques, l'IL-5 produite par les mastocytes induit la prolifération, la différenciation et la maturation des précurseurs des éosinophiles de la moelle osseuse. Ces cellules une fois libérées dans le sang interagissent via leurs L sélectine avec la P sélectine exprimée à la surface de l'endothélium. Cette liaison de faible affinité, va ralentir l'éosinophile dans la circulation sanguine et le faire rouler à la surface de l'endothélium, c'est le phénomène de *rolling*, qui permet sa liaison via son intégrine VL4 (pour Very Late Antigen 4) avec les ICAM et les VCAM. Cette liaison étant de forte affinité, la cellule est arrêtée sur l'endothélium et par diapédèse traverse la membrane endothéliale pour arriver sur le site de la réaction allergique.

L'éosinophile, qui possède des récepteurs de surface FcεRI, se retrouve alors au contact des IgE, et comme pour les mastocytes, le pontage de ces immunoglobulines par l'allergène et leur liaison au récepteur FcεRI aboutit à la libération des médiateurs contenus dans les granules de l'éosinophile, responsables d'une inflammation et de lésions tissulaires [1].

Ainsi, l'éosinophile libère des polypeptides basiques qui sont la MBP (Major Basic Protein), l'ECP (Eosinophil Cationic Protein), l'EPO (Eosinophil Peroxydase) et l'EDN (Eosinophil derived neurotoxin). La toxicité tissulaire très élevée de ces polypeptides se traduit par une desquamation de l'épithélium et la destruction des cils s'il est cilié. L'épithélium lésé devient alors hyper réactif à tout allergène ou agent pathogène.

Des cytokines entretenant la réaction inflammatoire sont également libérées : l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF exercent une action autocrine sur l'éosinophile en stimulant sa prolifération, son adhésion à l'endothélium et en retardant son apoptose. L'IL-8 et l'IL-5 ont une action chimiotactique sur les éosinophiles, le TNFα et l'IL-1α augmentent l'expression des molécules d'adhésion cellulaire.

Enfin, l'éosinophile libère des cytokines appelées chimiokines parmi lesquelles le RANTES et l'éotaxine qui agissent elles aussi de façon autocrine car ce sont des facteurs chimiotactiques, qui entretiennent l'infiltration de l'épithélium par les éosinophiles [1] [5] [6].

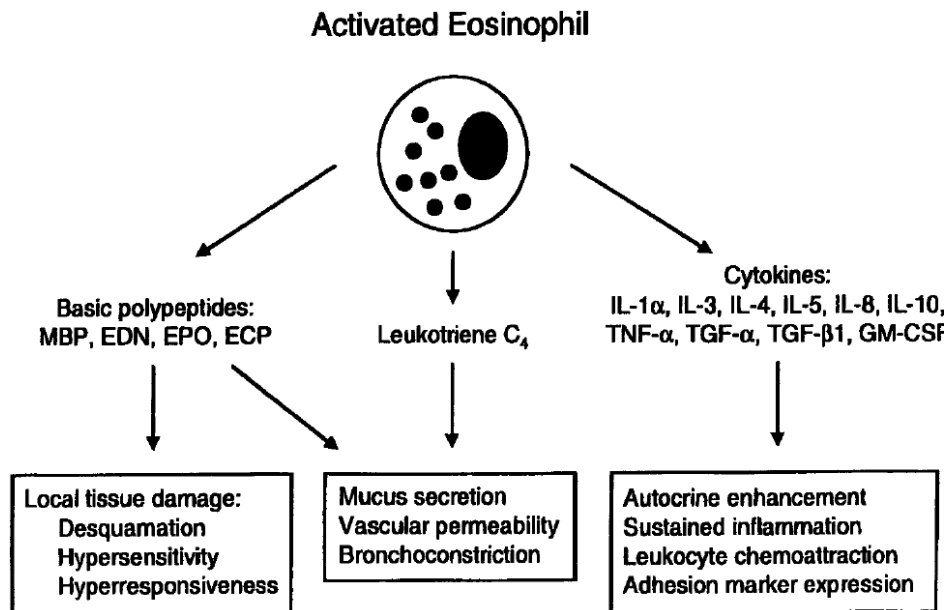


Figure 3 : Les médiateurs libérés par les éosinophiles et leurs effets, d'après [1]

LES BASOPHILES

Les basophiles sont également des polynucléaires sanguins, toutefois ils représentent moins de 1% des polynucléaires. Comme les éosinophiles, ils sont recrutés sur le site inflammatoire par l'interaction de leurs intégrines de surface avec les ICAM et les VCAM où le complexe IgE/allergène va se lier sur les récepteurs FcεRI de surface, provoquant ainsi l'exocytose du contenu de leurs granules.

La grande différence entre éosinophiles et basophiles réside dans la composition de ces granules. Ainsi, le basophile libère dans le milieu de l'histamine, des leucotriènes B4 et des cytokines. Le spectre des cytokines produites par les basophiles est cependant plus étroit que celui des éosinophiles et ne se compose principalement que d'IL-4 et d'IL-13.

L'histamine agissant de la même façon que celle libérée par les mastocytes lors de la phase immédiate elle entretient la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et l'hypersécrétion de mucus, pendant que l'IL-4 et l'IL-13 entraînent de nouveau la différenciation des LTh0 en LTh2 et une nouvelle sécrétion d'IgE.

Enfin, il faut souligner que les chimiokines sécrétées par les éosinophiles exercent également leur activité sur les basophiles et permettent donc une plus grande infiltration des tissus par ces cellules [5].

En conclusion, la réaction d'hypersensibilité de type I fait donc intervenir de nombreux médiateurs parmi lesquels l'histamine libérée par les mastocytes et les basophiles est en grande partie responsable des signes cliniques observés. De plus, cette réaction est auto entretenue par la

libération d'IL-4 et de facteurs chimiotactiques à tous ses niveaux. La libération de ces médiateurs par les mastocytes, basophiles et éosinophiles nécessite l'intervention des IgE qui sont donc indispensables.

1.2) LES IMMUNOGLOBULINES E

1.2.1) GÉNÉRALITÉS SUR LES IMMUNOGLOBULINES

Egalement appelées anticorps, ce sont des glycoprotéines médiatrices de la réponse humorale spécifique de l'organisme à un antigène.

Chez l'homme, il en existe cinq classes qui sont les immunoglobulines A, G, M, D, E, chaque classe exerçant une fonction précise :

- Les IgA sont présentes dans toutes les muqueuses et s'opposent à l'entrée des agents infectieux dans l'organisme
- Les IgM sont les premiers anticorps libérés dans le sang après stimulation antigénique, elles permettent l'agglutination des antigènes
- Les IgG neutralisent les bactéries, virus et toxines lors de la réponse humorale secondaire
- Les IgD activent les lymphocytes B
- Les IgE interviennent dans la défense antiparasitaire mais sont surtout impliquées dans les phénomènes allergiques

Chaque molécule d'Ig est composée de quatre chaînes polypeptidiques, deux lourdes (dites H pour *heavy*) et deux légères (dites L pour *light*), formant une structure en Y. Elles sont reliées entre elles par des ponts disulfures intra et inter-chaînes. L'un d'eux relie les deux chaînes lourdes, formant une région charnière [5].

Il existe deux isotypes de chaînes légères, *kappa* ou *lambda*, communs à toutes les immunoglobulines, un seul type de chaîne seulement étant retrouvé dans une même molécule. Quant aux chaînes lourdes, elles sont spécifiques à chaque type d'anticorps : chaîne α pour les IgA, δ pour les IgD, γ pour les IgG, μ pour les IgM et ϵ pour les IgE.

Chacune des quatre chaînes comporte une partie constante (dite CH pour la chaîne lourde, CL pour la légère), et une partie variable (VH et VL).

La papaïne clive les Ig en un fragment Fc et deux fragments Fab. Le fragment Fc, qui compose la partie constante de l'anticorps est un dimère des deux extrémités N-terminale des deux chaînes lourdes. C'est par son intermédiaire que l'Ig se lie à ses récepteurs spécifiques.

Les fragments Fab constituent quant à eux la partie variable de l'anticorps, chacun d'eux étant composé d'une chaîne légère et de l'extrémité C-terminale d'une chaîne lourde. Ils sont responsables de la reconnaissance et de la fixation de l'antigène [5].

1.2.2) STRUCTURE DES IGE

Chaque molécule d'IgE, de masse moléculaire 190000 Da, est comme toute autre immunoglobuline, composée de l'association de deux chaînes légères κ ou λ et de deux chaînes lourdes ϵ .

Chaque chaîne légère comporte une région constante (CL) et une région variable (VL). Quant aux chaînes lourdes, elles sont constituées d'un domaine variable appelé V_ϵ et à la différence des autres Ig, de quatre domaines constants $C\epsilon_1$, $C\epsilon_2$, $C\epsilon_3$, et $C\epsilon_4$, le domaine $C\epsilon_2$ jouant le rôle de charnière. Cette structure est stabilisée par l'intermédiaire de quatre ponts disulfures inter-chaînes. Deux d'entre eux unissent les deux chaînes ϵ au niveau des domaines $C\epsilon_2$, tandis que les deux autres situés entre CL et $C\epsilon_1$ unissent les chaînes lourdes et légères.

La papaïne clive les IgE entre les domaines $C\epsilon_1$ et $C\epsilon_2$, donnant les deux fragments Fab et un fragment Fc [5] [7].

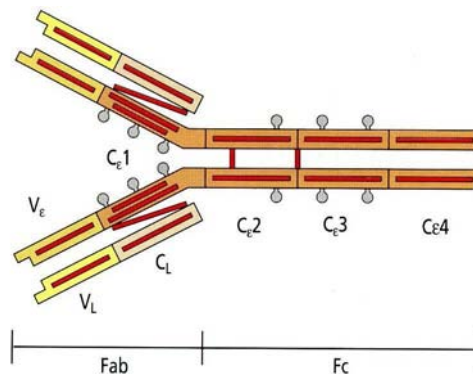


Figure 4 : Représentation schématique de la structure d'une IgE, les domaines gris représentent les zones glycosylées, les ponts disulfures sont en rouge, d'après [8]

La structure générale des IgE est proche de celle des IgG, ce qui peut s'avérer intéressant en thérapeutique dans la recherche de molécules anti IgE.

Une autre particularité structurale est que la molécule d'IgE est courbe, ce qui ramène la distance entre les extrémités C et N-terminales à 6.9 nm alors qu'elle serait de 17.5 nm elle était plane [5].

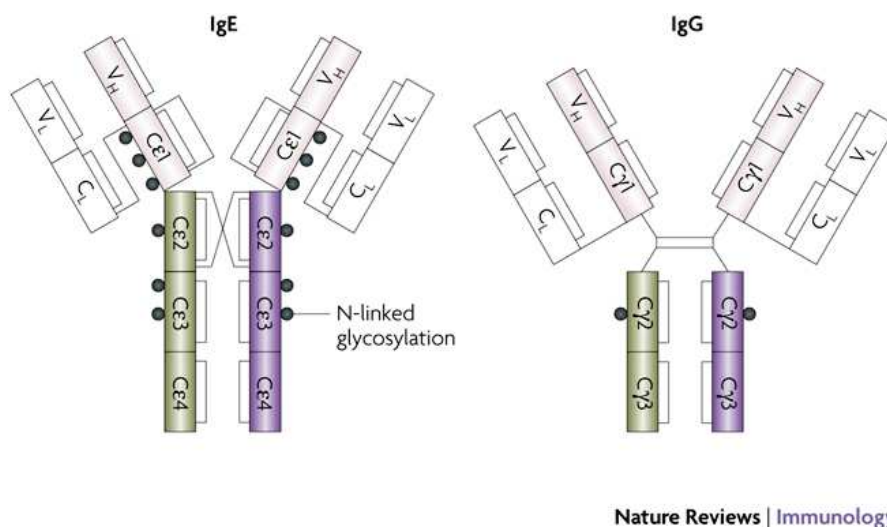


Figure 5 : Schéma comparatif de la structure des IgE avec les IgG

1.2.3) ACTIVITÉS BIOLOGIQUES

Des cinq classes d'immunoglobulines, celle des IgE est la moins abondante. En effet, leur taux sérique chez le sujet sain n'est que de 35 à 50 µg/l alors qu'il atteint 5 à 15g/l pour les IgG. Cette faible concentration est cependant compensée par une forte affinité des IgE pour leurs récepteurs.

On connaît surtout les IgE pour la place qu'elles occupent en pathologie dans le déclenchement de la réaction d'hypersensibilité de type I mais elles ont également un rôle central en physiologie dans la défense de l'organisme contre les infections parasitaires, si bien que chaque infection helminthique s'accompagne d'hyperéosinophilie [5] [9].

1.2.4) LES RÉCEPTEURS DES IGE

1.2.4.1) LE RECEPTEUR FCεRI

Ce récepteur transmembranaire de la super famille des immunoglobulines possède une forte affinité pour les IgE ($K_a=10^{-10}$ M). Il se compose de trois sous unités de nature protéique : α , β , et γ . La liaison de l'IgE à son récepteur de forte affinité est permise par la chaîne α , ce qui la rend donc indispensable à l'atopie. Les chaînes β et γ quant à elles jouent un rôle dans la stabilisation du récepteur et sont nécessaires à l'insertion de la chaîne α dans la membrane cellulaire ainsi qu'à la transduction du signal notamment grâce aux motifs ITAMs (Immune recognition receptor Tyrosine based Activation Motifs) qu'elles portent sur leur partie intra cytoplasmique.

Ce récepteur existe sous deux formes : la forme classique est un tétramère $\alpha\beta\gamma_2$, présent avec une forte densité à la surface des mastocytes et des basophiles (de 30000 à 100000 récepteurs pour un basophile et jusqu'à 700000 par mastocyte). Le trimère $\alpha\gamma_2$ est trouvé à la surface des monocytes, des cellules dendritiques et des cellules de Langhérans. Des récepteurs FCεRI sont également présents à la surface des éosinophiles, des neutrophiles et des plaquettes, toutefois les données actuelles ne permettent pas encore de connaître leur structure exacte.

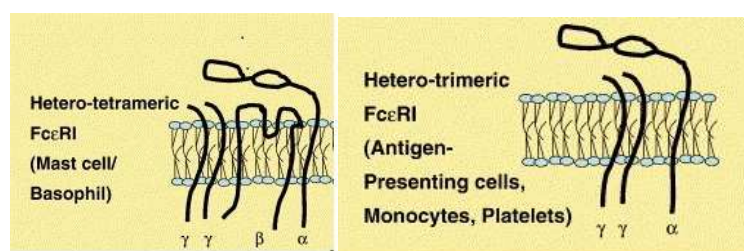


Figure 6 : Le récepteur FCεRI, d'après [8]

L'IgE se lie de façon monovalente par l'intermédiaire du domaine Cε3 de sa partie Fc sur la partie extracellulaire de la sous-unité α du FCεRI. Lorsqu'un allergène multivalent se lie aux IgE spécifiques fixées à leur récepteur, celui-ci s'agrège, activant alors la cellule à laquelle il appartient. Au niveau des monocytes, des cellules dendritiques et des cellules de Langhérans, cette activation se traduit par une fonction de présentation d'antigène. L'activation des mastocytes et des basophiles est dans un premier temps responsable de la sensibilisation de l'individu à un allergène donné. Puis, lors de contacts ultérieurs avec cet antigène, l'agrégation du récepteur de haute affinité conduit à leur dégranulation, à la synthèse des médiateurs lipidiques et à la production des cytokines et provoque

donc la réaction allergique. La transduction du signal conduisant à ces dernières étapes est complexe et nous n'en ferons ici qu'un résumé : l'agrégation des FcεRI provoque une transphosphorylation des résidus tyrosine et leucine portés par les motifs ITAMs par la Protéine Tyrosine Kinase (PTK) appelée lyn. Cette phosphorylation marque le début d'une cascade de réactions menant à une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire (par entrée de Ca^{2+} du milieu extérieur) et à l'activation d'une protéine kinase C qui sont deux facteurs nécessaires à la libération des médiateurs préformés, à l'activation du gène des cytokines et à l'activation de la phospholipase A2[5][7][8][9].

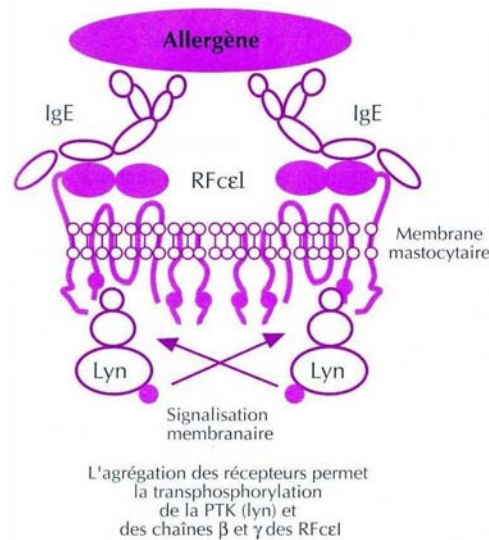


Figure 7 : Interaction IgE/FcεRI/allergène, d'après [6]

1.2.4.2) LE RÉCEPTEUR FCεRII

Ce récepteur, également appelé CD23, est une glycoprotéine transmembranaire de masse moléculaire 45 kDa. Sa particularité réside dans le fait qu'il est le seul récepteur des anticorps à ne pas faire partie de la super famille des immunoglobulines. En effet, il s'agit d'une lectine de type C à trois têtes, celle-ci constituant la partie extracellulaire du CD23. Son affinité pour les IgE est faible, sa constant d'affinité pour les IgE n'est que de 10^{-7}M alors qu'elle est, rappelons le, de 10^{-10}M pour le FcεRI.

L'interaction de l'IgE avec son récepteur fait intervenir le domaine Cε3 de l'immunoglobuline ainsi que deux des trois lectines du FCεRII. La liaison IgE/CD23 nécessite cependant un dimère du Cε3, chacun d'eux se liant à un domaine lectine, ce qui permet une liaison plus stable.

Il existe deux isoformes du récepteur de faible affinité, qui sont le CD23a et le CD23b. Le CD23a est exprimé à la surface des lymphocytes B où il a un rôle dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Il intervient également dans la croissance et la différenciation des lymphocytes B. Quant aux CD23b, dont l'expression est induite par l'IL-4, on les retrouve à la surface des cellules non B qui sont les monocytes, les macrophages, les cellules de Langhérans, les plaquettes et les éosinophiles. Il semblerait que les CD23b présents à la surface des éosinophiles aient un rôle dans la défense anti parasitaire.

Le CD23 interagit également avec un récepteur du complément, le CD21, augmentant ainsi la synthèse des IgE, et améliorant la survie des lymphocytes B en prévenant leur apoptose.

Ainsi, le récepteur de faible affinité pour les IgE, en permettant la présentation de l'antigène, la synthèse accrue d'IgE et la survie des lymphocytes B apparaît comme un facteur permettant l'amplification de la réaction allergique [5] [7] [8] [9].



Figure 8 : Le récepteur FcεRII avec ses 3 lectines en haut du schéma, d'après [8]

1.2.4.3) REGULATION DE L'EXPRESSION DES RECEPTEURS [3] [9]

Cette régulation est intéressante dans le sens où ce sont les IgE elles-mêmes qui modulent l'expression de leurs propres récepteurs, de forte comme de faible affinité, et ce dans le sens d'un rétrocontrôle positif. Les récepteurs FcεRI et FcεRII verront donc leur densité à la surface des cellules augmentée sous l'influence de fortes concentrations d'IgE.

En ce qui concerne les récepteurs de forte affinité présents à la surface des mastocytes et des basophiles, un fort taux d'IgE aura donc pour conséquence, en présence d'allergène, une augmentation de leur dégranulation ainsi que de la production des cytokines et des médiateurs lipidiques cités précédemment, tout ceci aboutissant à une augmentation de la réaction allergique. De la même façon, une concentration élevée d'IgE renforce l'expression des CD23, aggravant encore la réaction allergique par les mécanismes cités ci-dessus.

En revanche, un faible taux d'IgE s'accompagne d'une diminution de l'expression de ses récepteurs ce qui se traduit par réaction allergique moins intense [3] [9].

D'un point de vue thérapeutique, la diminution du taux d'IgE apparaît donc comme une perspective intéressante dans le traitement de l'hypersensibilité de type I.

En conclusion, nous retiendrons qu'il existe deux types de récepteurs pour les IgE dont un, de forte affinité, est surtout impliqué dans le déclenchement de la réaction allergique, amplifiée par le deuxième récepteur de faible affinité. Il est à noter également que l'expression de ces récepteurs est régulée par les IgE elles-mêmes [3] [9].

2) CLINIQUE DE LA RHINOCONJONCTIVITE ALLERGIQUE

2.1) RHINITE

2.1.1) LE NEZ NORMAL : ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE

2.1.1.1) LA CAVITÉ NASALE

Elle débute au niveau d'une fente située à 1.5 cm des narines appelée l'ostium interne. Elle est délimitée, au niveau de sa paroi latérale par les cornets inférieurs, moyens supérieurs, sa paroi médiane est constituée par la cloison nasale [8].

La cavité nasale communique avec les sinus frontaux, maxillaires et ethmoïdaux par l'intermédiaire du méat moyen situé sous le cornet moyen et avec le canal lacrymo-nasal au niveau du méat inférieur situé sous le cornet inférieur [8].

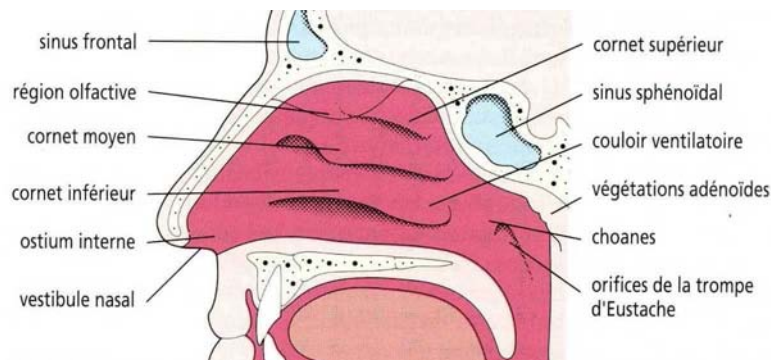


Figure 9 : Anatomie du nez, d'après [8]

2.1.1.2) LA MUQUEUSE NASALE

La partie interne de la cavité nasale est tapissée par une muqueuse d'une surface d'environ 150 à 200 cm² composée d'un épithélium respiratoire pseudo stratifié cilié et d'une membrane basale. L'épithélium comporte plusieurs types cellulaires qui sont des cellules basales, des cellules ciliées et des cellules caliciformes mucipares. Ces dernières sont responsables de la sécrétion de la fine couche de mucus recouvrant l'épithélium et que les battements ciliaires évacuent continuellement vers le nasopharynx.

La membrane basale renferme, dans sa partie la plus proche de l'épithélium, un riche réseau de capillaires fenêtrés assurant la nutrition de la muqueuse ainsi que l'humidification et le réchauffement de l'air inhalé.

Elle renferme également des nerfs appartenant au système sympathique, au système parasympathique et au système non adrénérgique non cholinérgique. Ces systèmes nerveux fournissent une innervation sensitive et vasculaire à la muqueuse nasale. L'innervation sensitive est apportée par le nerf trijumeau dont l'activation déclenche des éternuements, des sensations d'irritations et de douleurs. Les fibres sympathiques et parasympathiques assurent l'innervation vasculaire avec toutefois une prédominance du sympathique. La libération des neuromédiateurs de

ce dernier, qui sont la noradrénaline et le neuropeptide Y, provoque une vasoconstriction tandis que l'acétylcholine et le VIP (peptide intestinal vasoactif) libérés par les fibres parasympathiques sont responsables d'une vasodilatation ainsi que d'une augmentation de la sécrétion glandulaire.

Les fibres du système non adrénérique non cholinergique quant à elles sont de type C. Elles contiennent des neuropeptides sensitifs, la substance P, des neurokinines A et du CGRP (calcitonine gene related peptide) qui sont libérés en réponse à un agent irritant ou à des médiateurs inflammatoires, entraînant alors une vasodilatation et un épaissement de la muqueuse.

Le réseau de capillaires fenêtrés et l'innervation vasculaire sympathique sont impliqués dans l'établissement du cycle nasal. En effet, l'alternance du tonus sympathique maintenant la contraction des sinus veineux entraîne l'obstruction de l'une ou de l'autre narine en suivant un rythme nyctéméral.

On retrouve également dans la muqueuse nasale de nombreuses cellules immunitaires et inflammatoires telles que des lymphocytes T et B, des macrophages, des mastocytes, des cellules de Langhérans et des polynucléaires éosinophiles dans le but de défendre les voies respiratoires contre tout agresseur pouvant être inhalé [8][10][11].

2.1.1.3) PHYSIOLOGIE NASALE [8] [10]

Outre sa fonction la plus connue qu'est l'odorat, le nez permet la filtration, le réchauffement et l'humidification de l'air inspiré ainsi que, comme déjà cité ci-dessus, la défense contre les agresseurs aéroportés (virus, bactéries, pneumallergènes, particules polluantes...)

La forme tourmentée de la cavité nasale, due à l'anatomie particulière des cornets, crée des turbulences dans le courant aérien. Ces turbulences, en favorisant le contact de l'air inspiré avec la muqueuse permettent l'emprisonnement dans le mucus des particules en suspension. Ce mucus est ensuite acheminé par les battements ciliaires vers le nasopharynx où il sera dégluti.

L'air inspiré devant arriver dans les poumons à une température proche de 37°C, il doit impérativement être réchauffé au niveau du nez. Ceci se fait par simple échange thermique au niveau de la cavité nasale dont la température est maintenue en permanence à 37°C grâce à sa très importante irrigation.

Enfin, l'humidification est permise par simple contact de l'air avec le mucus très riche en eau recouvrant l'épithélium nasal.

Les nombreuses cellules immunitaires et inflammatoires infiltrées dans la muqueuse nasale vont en cas de contact avec un élément pathogène induire rapidement une réponse inflammatoire, menant ainsi à la pathologie nasale.

2.1.2) PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA RHINITE ALLERGIQUE

L'inhalation de pneumallergènes par un individu atopique mène à la réaction d'hypersensibilité de type I décrite précédemment avec une phase de sensibilisation asymptomatique, une phase aigue et une phase chronique dont les cliniques sont directement liées à l'action des médiateurs libérés lors du conflit immunologique, que l'on retrouve en grande quantité dans les sécrétions nasales.

2.1.2.1) LA PHASE AIGUE [1] [10] [11]

CLINIQUE

La clinique de la rhinite allergique dans sa phase aigue est caractérisée par un prurit, des éternuements parfois en salve, une obstruction et/ou un écoulement nasal.

La libération des médiateurs vasoactifs que sont l'histamine, les leucotriènes C₄ et D₄ et le PGD₂, entraînent une vasodilatation responsable de l'obstruction nasale. L'histamine, le PGD₂ ainsi que les kinines augmentent la perméabilité vasculaire, l'exsudat plasmatique en résultant constitue la rhinorrhée.

L'histamine possède également la capacité de stimuler les fibres nerveuses, induisant ainsi l'inflammation neurogène. L'activation des fibres nociceptives du nerf trijumeau donne des sensations de congestion nasale et un prurit. Elle déclenche aussi un réflexe systémique aboutissant à des éternuements.

La stimulation du système sympathique mène quant à lui à un réflexe parasympathique aboutissant à une vasodilatation et à une augmentation de la sécrétion glandulaire de par l'action des neuromédiateurs libérés, qui sont l'acétylcholine, le VIP et la NO-synthase.

La vasodilatation et l'augmentation de la sécrétion glandulaire aggravent la congestion nasale et la rhinorrhée et sont encore intensifiées par la libération de substance P issue de la stimulation de fibres C par l'histamine.

RECRUTEMENT DES EOSINOPHILES

La substance P libérée par les fibres C est également responsables avec l'histamine, le LTB₄, l'IL-5, le TNFα et le PAFacether de l'expression à la surface de l'endothélium des molécules d'adhésion cellulaire permettant l'arrivée d'éosinophiles sur le site de la réaction allergique.

2.1.2.2) LA PHASE CHRONIQUE [1] [10] [11]

Seulement 30 à 40% des patients ayant développé un épisode aigu souffrent d'une réaction inflammatoire chronique se traduisant cliniquement par une congestion nasale persistante.

Les protéines cationiques (MBP, ECP, EDN et EPO) libérées lors de la dégranulation des éosinophiles sont de puissants agents cytotoxiques entraînant une desquamation de l'épithélium cilié tandis que l'histamine libérée par les basophiles modifie le tonus vasculaire et stimule les fibres C.

Lors de l'inflammation allergique, la muqueuse nasale devient hyper réactive, c'est-à-dire que l'on observe, chez les patients atteints de rhinite allergique, une augmentation de la sécrétion glandulaire lorsque la muqueuse est exposée à des agents irritants non spécifiques comme l'histamine ou la bradykinine.

Les mécanismes de cette hyper réactivité ne sont pas totalement élucidés, mais il semblerait que les lésions épithéliales causées par les protéines cationiques des éosinophiles et le reflexe parasympathique du à l'histamine soient en cause.

Cette réaction inflammatoire perdure car elle est auto entretenue par les cytokines (IL-3 et IL-5) et les facteurs chimiotactiques (éotaxine et RANTES) qui maintiennent un taux élevé d'éosinophiles dans la muqueuse nasale.

2.1.3) CLASSIFICATION DES RHINITES

Jusqu'en 2000, on classait les rhinites allergiques en fonction de la période d'exposition aux allergènes en rhinites allergiques saisonnières (RAS) et perannuelles (RAP). Comme leurs noms l'indiquent, la RAS est due à des allergènes n'étant présents qu'à certaines époques de l'année comme les pollens tandis que la RAP est provoquée par des allergènes auxquels l'individu atopique est exposé tout au long de l'année comme les acariens ou les phanères d'animaux domestiques [1].

Depuis cette date, le consensus ARIA [12] (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) distingue des rhinites allergiques persistantes et des rhinites allergiques intermittentes (RAI) en se basant sur la durée d'expression des symptômes. Ainsi, une rhinite allergique est intermittente si les symptômes sont présents moins de quatre jours par semaine ou pendant moins de quatre semaines. Elle est persistante si les symptômes durent plus de quatre jours par semaine pendant au moins quatre semaines. Selon une étude menée dans six pays d'Europe occidentale, les rhinites persistantes ne représentent que 29% des rhinites allergiques mais sont plus sévères et elles représentent la majorité des consultations et des traitements.

Ce consensus justifie cette nouvelle classification en avançant les arguments suivants :

- Pollens et moisissures sont des allergènes perannuels dans certaines régions du globe comme par exemple les pollens d'herbes en Californie du sud et en Floride
- Les symptômes d'une rhinite perannuelle peuvent ne pas être présents toute l'année

- La majorité des sujets allergiques sont sensibles à la fois à des allergènes saisonniers et perannuels et présentent donc des symptômes toute l'année accentués d'exacerbations lors de l'exposition à l'allergène saisonnier
- Beaucoup d'allergiques aux pollens le sont aussi aux moisissures et il devient alors difficile de définir la saison des pollens
- Les symptômes de rhinite ne surviennent pas forcément pendant la période d'exposition à cause de la faible concentration d'allergène nécessaire à l'apparition de ces symptômes et de l'inflammation nasale persistante.

Il est important de souligner que les termes intermittent/saisonnier et persistant/perannuel ne faisant pas référence aux mêmes critères, ils ne sont par conséquent pas interchangeables.

La nouvelle classification prend également en compte la sévérité des symptômes : la rhinite allergique est légère si elle ne perturbe pas le sommeil, si elle n'a pas d'incidence sur les activités de la vie quotidienne, les loisirs, la pratique sportive et les activités scolaires et si les symptômes ne sont pas gênants. En revanche s'ils le deviennent ou si un seul des critères cités est perturbé, la rhinite devient modérée à sévère, cependant aucune distinction ne semble exister pour le moment entre les formes modérées et sévères.

2.2) CONJONCTIVITE ALLERGIQUE [8] [13]

Le terme conjonctivite allergique regroupe cinq pathologies inflammatoires de l'œil dues à l'hypersensibilité de type I. Deux d'entre elles, la conjonctivite allergique saisonnière (CAS) et la conjonctivite allergique perannuelle (CAP) sont des formes aiguës qui apparaissent dans l'enfance. Ce sont les plus fréquemment rencontrées mais elles ne menacent pas la vue. A l'opposé, la kérato-conjonctivite atopique (KCA), la kérato-conjonctivite printanière (KCP) et la conjonctivite giganto-papillaire (CGP), bien qu'elles ne représentent que 2% des allergies oculaires, sont des pathologies chroniques qui s'accompagnent de remodelages tissulaires pouvant menacer la vision. Après une brève description de la conjonctive normale, les paragraphes qui suivent traitent de chacune de ces pathologies.

2.2.1) LA CONJONCTIVE NORMALE

La conjonctive est une membrane muqueuse transparente de la surface oculaire. On distingue la conjonctive tarsale qui recouvre l'intérieur de la paupière et la conjonctive bulbaire qui tapisse le globe oculaire et fait lien avec la cornée.

On retrouve dans cette muqueuse de nombreuses cellules immunitaires comme des cellules dendritiques et des macrophages pouvant jouer le rôle cellule présentatrice d'antigène. Sont également présents des plasmocytes et des lymphocytes B et T. Chez un individu sain, les lymphocytes B sécrètent essentiellement des IgA qui seront transportées vers la surface de l'œil où

elles exercent leur fonction. Cependant tous les éléments nécessaires à l'établissement de la réaction allergique sont présents.

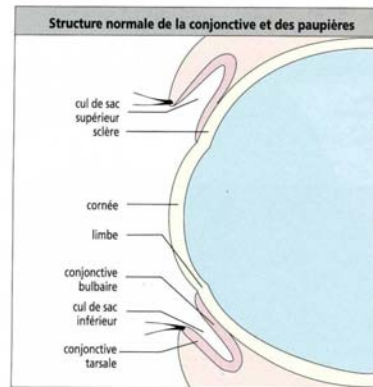


Figure 10 : Structure normale de la conjonctive et des paupières, d'après [8]

2.2.2) LES CONJONCTIVITES ALLERGIQUES SAISONNIÈRES ET PERANNUELLES

Ces deux pathologies seront traitées ensemble car leur période de survenue est le seul élément les différenciant. La conjonctivite allergique saisonnière est en effet, comme son nom l'indique, provoquée par des allergènes saisonniers, (le plus fréquent d'entre eux étant le pollen), et n'apparaît donc qu'à ces moments où l'allergène est présent, alors que, la conjonctivite allergique per annuelle étant due à des allergènes permanents, comme les acariens ou les poils d'animaux, les symptômes sont persistants.

Les symptômes caractéristiques de ces pathologies sont un prurit, un érythème, des larmoiements et un œdème atteignant principalement la conjonctive mais pouvant s'étendre à la paupière. Ces symptômes sont généralement plus marqués lors d'un épisode aigu de CAS que dans une CAP.

Leur apparition est directement liée à la physiopathologie de la réaction d'hypersensibilité de type I décrite au chapitre I. On observe donc au niveau de la conjonctive tous les éléments constituant la phase de sensibilisation qui aboutit à la synthèse d'IgE, lesquelles provoqueront lors de la phase aiguë, la dégranulation des mastocytes, libérant les médiateurs préformés et néoformés, en particulier l'histamine. Nous avons vu que ces médiateurs provoquaient une vasodilatation qui est la cause de l'érythème ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable de l'œdème. Le prurit est quant à lui dû à la stimulation des nerfs sensitifs et les larmoiements résultent de l'hyperproduction de mucus.

Il est à noter que nous n'avons parlé que de la dégranulation des mastocytes, en effet l'étude histologique de la conjonctive atteinte de CAS ou de CAP montre une forte augmentation du nombre des mastocytes mais ne fait pas état de la présence de basophiles.

Chez certains individus la pathologie peut évoluer jusqu'à la réaction allergique retardée avec une infiltration des éosinophiles.



Figure 11 : Conjonctivite allergique, d'après [13]

2.2.3) LA KÉRATO CONJONCTIVITE ALLERGIQUE

Elle affecte le plus souvent des sujets âgés de 30 à 50 ans dont la plupart ont déjà développé dans l'enfance une maladie atopique comme l'asthme, l'urticaire ou une rhinite allergique et s'accompagne fréquemment de dermatite atopique.

Le premier et principal symptôme de la KCA est un intense prurit, bilatéral touchant la conjonctive, la paupière et la région péri-orbitale. Il s'accompagne par la suite de larmoiements, sensations de brûlures et de photophobie. Les paupières sont enflées et on observe une blépharite atopique.

Tous les mécanismes de cette pathologie ne sont pas encore connus mais on observe lors de la réaction allergique des dysfonctionnements multiples sur les plans biochimiques et histologiques. La conjonctive est hyperémisée, infiltrée de nombreux lymphocytes, plasmocytes et éosinophiles, le taux sérique d'IgE est élevé.

Ces lésions peuvent s'étendre jusqu'à la cornée, altérant alors la vision.

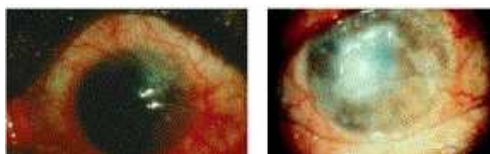


Figure 12 : La kérato-conjonctivite atopique, d'après [13]

2.2.4) LA KÉRATO CONJONCTIVITE PRINTANIÈRE

Les enfants et les jeunes adultes sont les plus touchés par la KCP avec une plus forte prévalence dans les pays chauds. Elle apparaît au printemps et semble déclenchée par les pollens.

On retrouve dans la conjonctive de l'histamine, des IgE spécifiques des pollens ainsi que de nombreux infiltrats de mastocytes, plasmocytes et d'éosinophiles. Les éosinophiles s'accumulent dans le limbe formant les points de Trantas tandis que dans la cornée antérieure se déposent du mucus ou des couches stratifiées de cellules épithéliales.

Un intense prurit, ainsi que des larmoiements, une importante sécrétion de mucus et une sévère photophobie sont les signes caractéristiques de la KCP.



Figure 13 : Kérato conjonctivite printanière, d'après [13]

2.2.5) LA CONJONCTIVITE GIGANTO PAPILLAIRE

La CGP est une pathologie touchant les porteurs de lentilles et de prothèses oculaires. Elle est surtout causée par des irritations mécaniques répétées des gens qui se frottent beaucoup les yeux.

Le prurit accompagnant de façon caractéristique les conjonctivites allergiques est ici rare et le taux d'histamine dans les larmes est normal. Cette pathologie n'est donc pas directement liée à l'atopie mais elle peut en revanche aggraver une conjonctivite allergique concomitante.



Figure 14 : Conjonctivite giganto papillaire, d'après [13]

2.2.6) LE LIEN RHINITE-CONJONCTIVITE [8] [13]

Rhinite et conjonctivite allergique sont très fréquemment associées, on parle alors de rhino conjonctivite allergique. En effet, d'après les données épidémiologiques, 50 à 80% des sujets développant une rhinite allergique présentent des symptômes oculaires et de façon inverse, plus de 95% des sujets atteints de conjonctivite allergique le sont également par une rhinite.

Il existe diverses hypothèses faisant le lien entre ces deux pathologies : une même physiopathologie ou un reflexe naso-conjonctival qui consiste en l'atteinte d'un organe (œil ou nez), lorsque l'on réalise un test de provocation allergénique sur l'autre. Le rôle du canal lacrymo-nasal est également évoqué.

2.3) L'ASTHME ALLERGIQUE [14]

Même si nous ne nous intéressons pas ici aux traitements de l'asthme allergique, nous allons tout de même en dire quelques mots car cette maladie partage la même physiopathologie que la rhinite et la conjonctivite allergiques.

Ainsi, comme décrit au chapitre I, l'inhalation d'un pneumallergène par un individu conduira dans un premier temps à la synthèse d'IgE lors de la phase de sensibilisation. On observera ensuite la

libération dans le milieu d'histamine, de PGD_2 , de LTC_4 , de LTD_4 , et de TxA_2 contenus dans les granules des mastocytes et des basophiles ainsi que l'arrivée d'éosinophiles libérant leurs protéines cationiques (EDN, ECP, EPO et MBP).

Les médiateurs libérés par les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles sont responsables de la survenue de l'asthme allergique. En effet, histamine, PGD_2 , LTC_4 , LTD_4 et TxA_2 sont de puissants agents contractiles des muscles lisses, et lorsqu'ils exercent leur action sur les muscles lisses bronchiques, ils provoquent une importante bronchoconstriction responsable de la crise d'asthme. Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques situés en surface des muscles lisses : H_1 pour l'histamine, LT pour les leucotriènes et TP_1 pour le TxA_2 et la PGD_2 . La réactivité des muscles lisses est augmentée par les protéines cationiques libérées par les éosinophiles. Ces protéines sont également cytotoxiques pour l'épithélium bronchique, amenant à sa desquamation. Au niveau des lésions épithéliales, les terminaisons nerveuses des nerfs sensitifs ne sont alors plus protégées et se retrouvent exposés dans la lumière bronchique aux antigènes et à diverses particules irritantes ce qui accroît encore l'hyperréactivité bronchique.

Bien que leurs expressions cliniques n'aient rien en commun, rhinite et asthme allergique partagent la même physiopathologie. Ceci ajouté aux similitudes existant entre la muqueuse bronchique et la muqueuse nasale fait dire à certains ouvrages que rhinite et asthme sont deux formes cliniques d'une seule pathologie, ce qui permet d'envisager une thérapeutique commune.

3) EPIDÉMIOLOGIE DE LA RCA

3.1) PRÉVALENCE DE LA RCA

La prévalence de la rhinite allergique et de la conjonctivite qui lui est associée a fortement augmenté en 30 ans. Des études épidémiologiques standardisées, répétées dans le temps sur des populations et dans des zones géographiques comparables ont montré que la prévalence de ces pathologies avait plus que doublé ces 15 dernières années. Ainsi, l'étude Neukirch, menée en France en 1995, sur des sujets alors âgés de 21 ans montre que la prévalence cumulative de la rhinite allergique dans le pays était de 10.2% en 1982 et de 28.5% dix ans plus tard [7].

Cependant, peu d'études épidémiologiques portant sur la prévalence et les facteurs de risque de la rhinoconjonctivite allergique ont été menées. Il faut en effet laisser de côté les études nationales, qui n'étant pas standardisées, ne sont pas comparables entre elles. Il existe deux grandes études internationales standardisées menées sur plusieurs centres du monde entier établissant la prévalence de la rhinite allergique (ainsi que de l'asthme allergique) et ses facteurs de risque. La première, l'étude ECHRS pour *European Community Respiratory Health Survey* soit l'étude européenne sur la santé respiratoire, s'intéresse aux adultes jeunes (20 à 44 ans). La seconde, l'étude ISAAC (pour *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), s'intéresse à l'asthme et aux allergies développées dans l'enfance.

3.1.1) L'ÉTUDE ECHRS [7] [11]

Cette étude, menée en 1991 et 1992 comportait deux phases : la première incluait 48 centres (dont 4 français) de 17 pays d'Europe ainsi que les Etats-Unis, l'Australie, la Nouvelle-Zélande, l'Algérie et l'Inde. La deuxième portait sur 34 centres répartis sur 14 pays.

Au total, 140000 sujets ont participé à cette étude qui s'est déroulée de la façon suivante : lors de la première phase, chaque centre choisissait au hasard 1500 hommes et 1500 femmes pour répondre à un questionnaire portant sur l'apparition de symptômes allergiques (rhinite ou asthme). Dans la deuxième phase, tous les sujets ayant déclaré avoir développé ces symptômes dans les 12 derniers mois ainsi que 300 hommes et 300 femmes issus des premiers échantillons subissaient des examens respiratoires fonctionnels et un bilan allergologique. Ce bilan comportait entre autres un dosage des IgE spécifiques permettant ainsi de valider le questionnaire.

Cette étude montre que la prévalence moyenne de la rhinite allergique est de 20.9% avec une très grande variabilité selon les pays (de 9.5% en Algérie à 40.9% en Australie). Elle révèle également un gradient est-ouest et un gradient nord-sud où les prévalences sont plus élevées à l'ouest qu'à l'est et au nord qu'au sud. Les prévalences les plus élevées sont en effet retrouvées en Australie, en Grande Bretagne, en Nouvelle-Zélande et aux Etats-Unis, tandis que les plus faibles concernent l'Inde et l'Algérie.

En France, la prévalence est plutôt moyenne : 28.1 % Grenoble, 34.4% à Montpellier, 30.2% à Bordeaux et 30.3% à Paris [7].

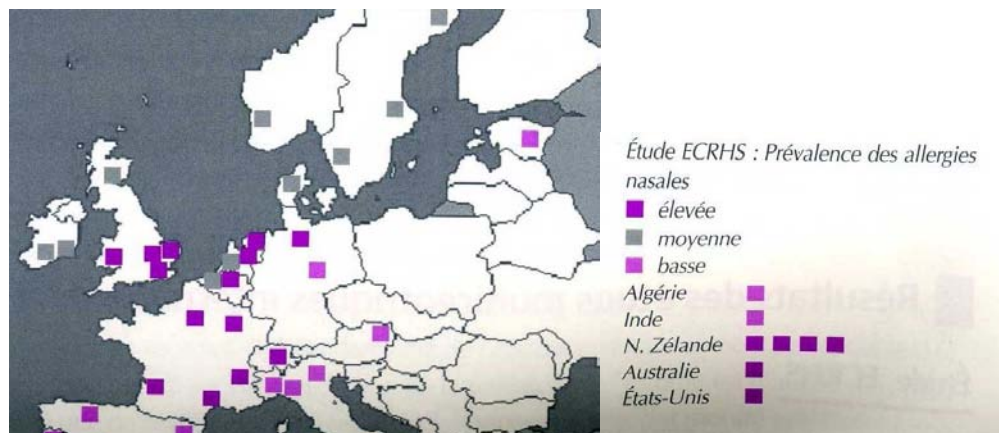


Figure 15 : Prévalence de la rhinite allergique chez les adultes de 20 à 44 ans dans les différents centres ayant participé à l'étude ECHRS, d'après [7]

3.1.2) L'ÉTUDE ISAAC [7] [11]

Au total, cette étude a interrogé 257000 enfants âgés de 6 à 7 ans et 463000 adolescents de 13-14 ans répartis sur 155 centres (dont 5 en France) de 56 pays. Les sujets ont répondu à 20 questions dont 6 portaient sur les symptômes de rhinoconjonctivite allergique développés au cours des 12 derniers mois (8 questions concernaient l'asthme allergique et les 6 autres l'eczéma atopique).

Comme pour l'étude ECHRS, l'étude ISAAC montre une prévalence très variable de la rhinoconjonctivite allergique selon les pays : de 0.8 à 14.9% chez les 6-7 ans et de 1.4 à 39.7% chez les 13-14 ans. On retrouve également les gradients nord-sud et est-ouest. Les plus fortes prévalences (supérieures à 25%) sont retrouvées en Australie, Nouvelle-Zélande et Grande Bretagne, comme le montrait déjà l'étude ECHRS, ainsi qu'en Irlande, à Malte et au Paraguay. Les prévalences les plus basses sont encore enregistrées en Albanie et en Inde ainsi qu'en Estonie, en Roumanie et en Russie, comme le montre le graphique ci-après.

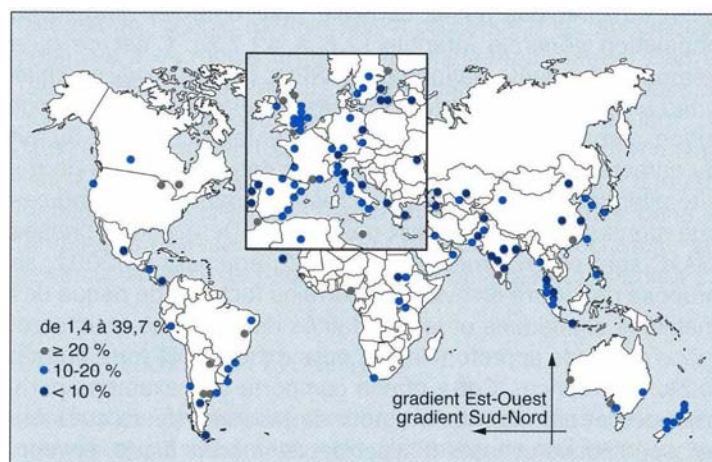


Figure 16 : Prévalence de la rhinoconjonctivite allergique chez les 13-14 ans d'après l'étude ISAAC, d'après [11]

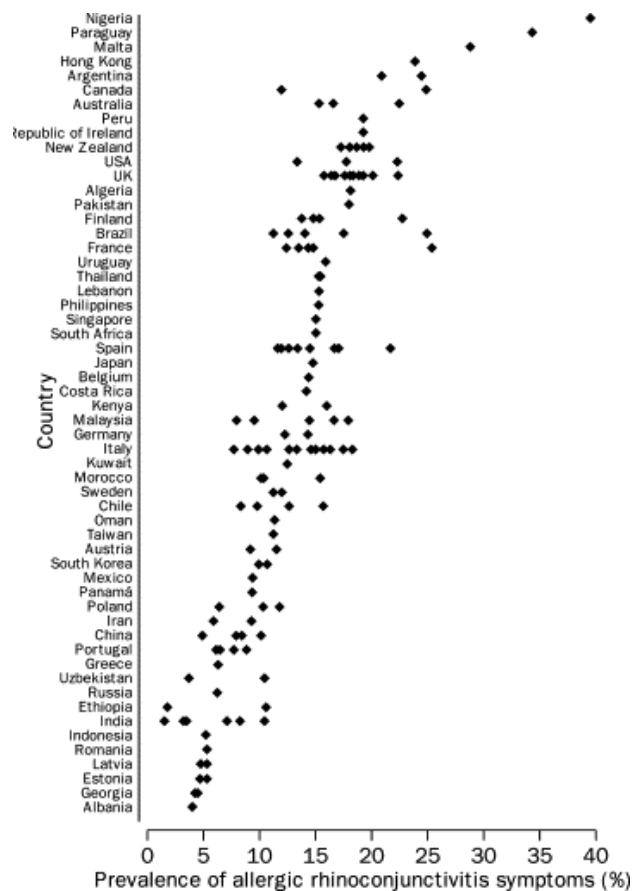


Figure 17 : Prévalence des symptômes de RCA, d'après [15]

La France se situe dans la zone médiane avec les prévalences suivantes [7] :

- 15.4% à Bordeaux
- 11% à Fos l'étang du Berre
- 27.1% en Languedoc Roussillon
- 16.7% dans la Marne
- 14.8% à Strasbourg

3.1.3) INTÉRÊT DE CES ÉTUDES

Ces deux études, aux résultats très comparables, montrent une prévalence de la rhinoconjunctivite allergique beaucoup plus importante dans les pays riches industrialisés (comme l'Australie, les Etats-Unis, la Grande Bretagne) que dans les pays en voie de développement comme l'Inde. Cette variabilité révélée par ces études permet l'étude des facteurs de risque environnementaux impliqués dans le développement de la rhinoconjunctivite allergique (et de l'asthme également). En effet, on recherche à la forte augmentation des maladies allergiques une cause plus environnementale que génétique du fait de leur augmentation chez des sujets jeunes sur une période assez courte.

3.2) LES FACTEURS DE RISQUE DE LA RCA [7] [11]

3.2.1) LES FACTEURS HÉRÉDITAIRES

Même si comme nous venons de le dire, la génétique ne permet pas à elle seule d'expliquer la forte augmentation des rhinoconjonctivites allergiques, elle reste tout de même un de ses principaux facteurs de risque de développement. L'étude allemande MAS-90 montre ainsi qu'un enfant de parents allergiques a 1,5 fois plus de chances qu'un autre de développer une maladie allergique, le risque de développer la même pathologie que ses parents (surtout si c'est une rhinite) étant même 3 fois supérieur.

3.2.2) L'EXPOSITION AUX ALLERGÈNES

L'exposition précoce aux allergènes saisonniers de l'environnement extérieur (essentiellement les pollens) est un facteur de risque établi et important dans l'apparition de rhinite allergique, ce risque étant d'autant plus grand que l'exposition survient tôt dans la vie.

L'exposition aux allergènes perannuels de l'environnement intérieur (acariens, poils d'animaux domestiques), sont plutôt impliqués dans l'apparition de l'asthme allergique. On a émis récemment l'hypothèse que l'exposition précoce et continue aux allergènes animaliers aurait un effet protecteur sur le développement des rhinites allergiques mais ceci reste encore à prouver.

3.2.3) LES INFECTIONS DE LA PETITE ENFANCE

Les sujets ayant été exposés dans leur enfance à certaines infections sont moins sensibles aux pneumallergènes et développent donc moins de rhinoconjonctivite allergique et d'asthme allergique. En effet, le système immunitaire traite les infections bactériennes selon une réponse lymphocytaire Th1. L'exposition à diverses bactéries dans la petite enfance, alors que le système immunitaire est encore immature, le dévierait vers une réponse Th1 et non vers une réponse Th2 responsable de l'allergie.

Ces conclusions ont été établies à partir de plusieurs observations : la première d'entre elle est que la prévalence de la rhinite allergique est inversement proportionnelle à la taille de la fratrie. De la même façon, elle est plus basse chez les sujets ayant été gardés tôt en crèche, les infections étant en effet plus fréquentes lorsque les individus ont de nombreux contacts entre eux.

Ensuite, il a été observé que les enfants ayant vécu dans une ferme développaient moins de maladies allergiques que les autres. Ceci s'expliquerait par l'exposition de ces enfants aux endotoxines du bétail mais reste encore à prouver. Une étude, menée par Gereda et al. A cependant révélé que chez les enfants sensibilisés, les poussières de maison contiennent une plus grande concentration d'endotoxine bactérienne que chez les enfants non sensibilisés.

D'après certaines études, la vaccination précoce contre le BCG aurait également un rôle protecteur vis-à-vis de la rhinite allergique mais d'autres études n'ont pas permis de confirmer ces observations.

3.2.4) LA POLLUTION

Le rôle de la pollution atmosphérique et domestique dans le développement de la rhinite allergique n'est pas clairement établi. Les résultats des études menées à ce sujet sont contradictoires et difficiles à interpréter car elles contiennent de nombreux facteurs confondants et l'exposition individuelle aux agents polluants est difficile à marquer.

Il en ressort cependant que les particules de diesel pourraient induire une réponse Th2 mais il n'existe pas encore de données suffisantes permettant de faire le lien avec l'apparition d'une rhinite allergique. La fumée du tabac, principal polluant domestique peut accroître la sensibilisation allergénique et la synthèse d'IgE.

3.2.5) CONCLUSION

Il semblerait que l'augmentation de la prévalence de la rhinoconjonctivite allergique puisse être expliquée par nos conditions de vie moderne. En effet, de plus en plus d'individus s'installent en ville et nous vivons dans un monde de plus en plus propre, ce qui limite les contacts avec divers agents infectieux.

3.3) QUALITÉ DE VIE DE L'ALLERGIQUE

Les manifestations de la rhinoconjonctivite allergique sont loin de se limiter aux seuls symptômes oculaires et nasaux décrits dans le chapitre clinique. En effet, ces symptômes altèrent fortement la qualité de vie des sujets allergiques.

Il est évident que nous nous limiterons ici à la qualité de vie relative à la santé, c'est-à-dire aux effets fonctionnels d'une pathologie tels qu'ils sont perçus par le malade lui-même. Cette donnée comporte donc une part de subjectivité car deux malades ne perçoivent pas forcément le même trouble avec la même intensité et ne pourra donc s'appliquer qu'à un ensemble d'individus et non à un sujet isolé.

Les altérations de la qualité de vie dues à la rhinoconjonctivite allergique sont multiples et atteignent vie privée, école, travail [16]. On observe ainsi une perturbation du sommeil, une diminution des performances et des difficultés d'apprentissage touchant les enfants dans leur activité scolaire et les adultes dans leur travail. Les activités sportives et de loisirs se retrouvent également altérées et l'on observe aussi des difficultés relationnelles et émotionnelles entre le sujet allergique et son entourage [17].

3.3.1) COMMENT MESURER L'ALTÉRATION DE LA QUALITÉ DE VIE ?

L'impact de la rhinoconjonctivite allergique sur la qualité de vie se mesure à l'aide de questionnaires spécifiquement établis auxquels on soumet les patients atopiques.

Le plus connu et le plus utilisé est le RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), joint en *annexe 1*. Il se compose de 28 items regroupés en 7 thèmes : limitation des activités, sommeil, symptômes oculaires, symptômes nasaux, problèmes pratiques, symptômes autres que la rhinoconjonctivite et émotions. Pour chaque item, les patients doivent noter la gêne occasionnée par leurs rhinoconjonctivite de 0 (pas de gêne) à 6 (gêne maximale) [16] [18]. Des déclinaisons du RQLQ ont même été développées afin de mieux l'adapter aux enfants, aux adolescents [16] ou de mieux cibler les troubles du sommeil [19].

On peut également citer le WPAI-AS (Allergic specific Work Productivity and Activity Impairment) qui, comme son nom l'indique, s'intéresse à la baisse de productivité au travail ou le Jenkins questionnaire axé sur les troubles du sommeil [16].

Ces trois questionnaires ont été utilisés dans une étude française afin de mesurer l'impact sur la qualité de vie de la rhinoconjonctivite allergique. Cette étude a concerné 3052 patients âgés de 18 à 80 ans consultant leur généraliste pour cette pathologie. Les résultats sont sans équivoque (tableaux et 3) : 40% des sujets atteints par une rhinite allergique légère qu'elle soit intermittente ou persistante estiment que leur qualité de vie est altérée par leur pathologie. Ce chiffre atteint 80% pour les rhinites modérées à sévères, encore une fois sans distinction entre rhinite intermittente ou persistante [16].

	Légère intermittente	Modérée/sévère intermittente	Légère persistante	Modérée/sévère persistante
Score global	1,7	2,7	2,1	3,0
Sommeil	1,0	2,3	1,3	2,7
Signes nasaux	2,7	3,5	3,2	3,7
Signes oculaires	0,5	2,0	1,2	2,0
Emotions	1,5	2,5	1,7	3,0

Tableau 2 : Résultats du RQLQ, d'après [16]

3.3.2) TROUBLES DU SOMMEIL

Les symptômes de la rhinite allergique, prurit, éternuements mais surtout congestion nasale et rhinorrhée entraînent d'importants troubles du sommeil, d'autant plus que la congestion nasale est aggravée par la position allongée.

Les troubles respiratoires dus à la rhinite sont ainsi responsables d'un manque de sommeil du à des difficultés d'endormissement et à des réveils nocturnes.

Lorsque le sujet allergique parvient à trouver le sommeil, celui-ci est souvent de mauvaise qualité, perturbé par de possibles ronflements, apnées ou hypopnées.

Tous ces troubles du sommeil ont une importante répercussion sur les activités diurnes, de par la fatigue, la somnolence et l'irritabilité qu'ils entraînent [17].

3.3.3) LES ACTIVITÉS DIURNES

Comme nous l'avons déjà dit, la rhinoconjonctivite allergique est responsable de difficultés d'apprentissage atteignant principalement les enfants à l'école et d'une baisse de productivité touchant les adultes à leur travail, ainsi qu'une altération des performances sportives et des activités de loisirs.

Ces troubles peuvent être des conséquences indirectes de la pathologie car ils sont en partie imputables à la fatigue et à la somnolence diurne dues au manque de sommeil et à la prise d'antihistaminiques H1 sédatifs de première génération. Mais la perturbation des activités diurnes peut-être reliée de façon directe aux symptômes de la rhinite et aux troubles de la vision dus à la conjonctivite allergique ainsi qu'aux céphalées et au manque de concentration qu'elles entraînent [12] [17].

	Légère intermittente	Modérée/sévère intermittente	Légère persistante	Modérée/sévère persistante
Baisse de productivité au travail	20	40	20	40
Baisse de productivité à l'école	10	40	20	40
Atteintes des activités quotidiennes	20	50	30	50

Tableau 3 : Résultats du questionnaire WPAI-AS, d'après [16]

3.4) COÛTS DE LA RCA

Pour toute pathologie se distinguent des coûts directs et des coûts indirects. Les coûts directs représentent toutes les dépenses médicales : consultations de généralistes ou de spécialistes, traitements médicamenteux et autres traitements (comme les cures par exemple), les frais de laboratoire et d'hospitalisations (toutefois peu fréquentes dans la rhinite allergique). Les coûts indirects d'une pathologie chiffrent quant à eux les pertes financières non médicales que sont les arrêts de travail, l'absentéisme scolaire la baisse de productivité ainsi que l'invalidité et le décès, ces derniers n'étant que très rarement observés dans le cas de la rhinite allergique. Les coûts de l'absentéisme scolaire sont surtout représentés par le coût de garde des jeunes enfants, il semble en effet difficile de chiffrer financièrement les pertes d'une journée d'apprentissage scolaire [7] [20].

Le coût de la rhinite allergique est difficile à évaluer et il existe peu d'études à ce sujet.

Une étude française menée en 1997 auprès de 2033 adultes atteints de rhinite allergique, estimait, sur la base d'une visite médicale annuelle et d'un traitement continu, le coût annuel de la rhinite allergique pour le pays à 520 millions d'euros. Cependant, cette étude ne tenant pas compte de l'inobservance des patients, de l'achat des médicaments OTC (Over The Counter) disponibles sans ordonnance ni du fait que beaucoup de sujets allergiques ne consultent pas, ce chiffre n'est certainement pas des plus exacts [7].

Une étude américaine réalisée à partir des données d'une enquête nationale sur les dépenses de santé (la NMES pour *National Medical Expenditure Survey*) de 1987 chiffre les coûts directs et indirects de la rhinite allergique aux Etats-Unis pour l'année 1994. Les résultats de cette étude ne sont évidemment pas extrapolables à la France, compte tenu de fait que ces deux pays n'ont pas le même système de santé mais ils donnent un aperçu du coût bien réel de la maladie. Ainsi, selon cette étude, le coût total de la rhinite allergique s'élèverait pour l'année étudiée à 1,23 milliard de dollars dont 94% de coût directs. A ces chiffres, il faut encore ajouter la valeur des médicaments OTC non prise en compte dans cette étude, évaluée à 140 millions de dollars. Les coûts indirects se décomposent en 811 000 jours non travaillés, 824 000 jours d'école manquée et 4 230 000 jours de travail à activité réduite en raison des symptômes de la rhinite et de la diminution de la qualité de vie qu'ils entraînent, notamment un manque de sommeil [20].

Comme nous l'avons déjà dit, ces données sont difficilement quantifiables, ainsi d'autres études, américaines toujours, vont jusqu'à estimer à 3,4 milliards de dollars par an les seuls coûts directs de la rhinite allergique aux Etats-Unis [20].

Ces chiffres sont à manipuler avec entendement et il est nécessaire de faire le lien entre coûts directs et indirects. En effet, un traitement, qu'il soit médicamenteux ou non, bien qu'ayant un coût direct non négligeable, en diminuant les symptômes de la rhinoconjonctivite allergique, doit diminuer les coûts indirects de la maladie.

3.5) CONCLUSION

Devant l'augmentation de la prévalence de la rhinoconjonctivite allergique, l'altération de la qualité de vie qu'elle entraîne et les coûts qui lui sont associés, il devient nécessaire de développer de nouvelles thérapeutiques qui ne soient plus seulement symptomatiques comme le sont les thérapeutiques actuelles. Les anticorps monoclonaux dirigés contre les IgE sont une nouvelle voie de recherche prometteuse.

4) GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps monoclonaux (ACM) sont des anticorps ne reconnaissant qu'un seul type d'épitope, ce qui leur confère deux grands avantages thérapeutiques : leur très grande spécificité pour leur cible et peu d'effets indésirables. Ils ont été découverts en 1975 par deux biologistes, Georges Kohler et Cesar Milstein. Depuis une vingtaine d'années, leur développement, permis notamment par les progrès en matière de biotechnologies et en particulier en ingénierie génétique leur a fait prendre une place de plus en plus importante dans le domaine thérapeutique, si bien qu'ils sont aujourd'hui considérés comme une nouvelle classe de médicaments [21].

4.1) DESCRIPTION DES ACM [21] [22] [23]

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps tels que nous les avons décrits au chapitre II. Ce sont des glycoprotéines, composées de deux chaînes lourdes α , β , δ , ϵ ou μ (selon le type d'anticorps) et de deux chaînes légères κ ou λ , organisées en un Y et stabilisé par des ponts disulfures. Ils comportent deux régions constantes (les fragments Fc) responsables de leur liaison aux cellules, et deux régions variables. Chacune des deux régions variables se compose de trois régions hypervariables dites CDR (Complementary Determining Regions), impliquées dans la liaison anticorps/antigène, et donc déterminantes de la spécificité de la liaison, et de régions charpentes dites FR pour *framework* (figure 18).

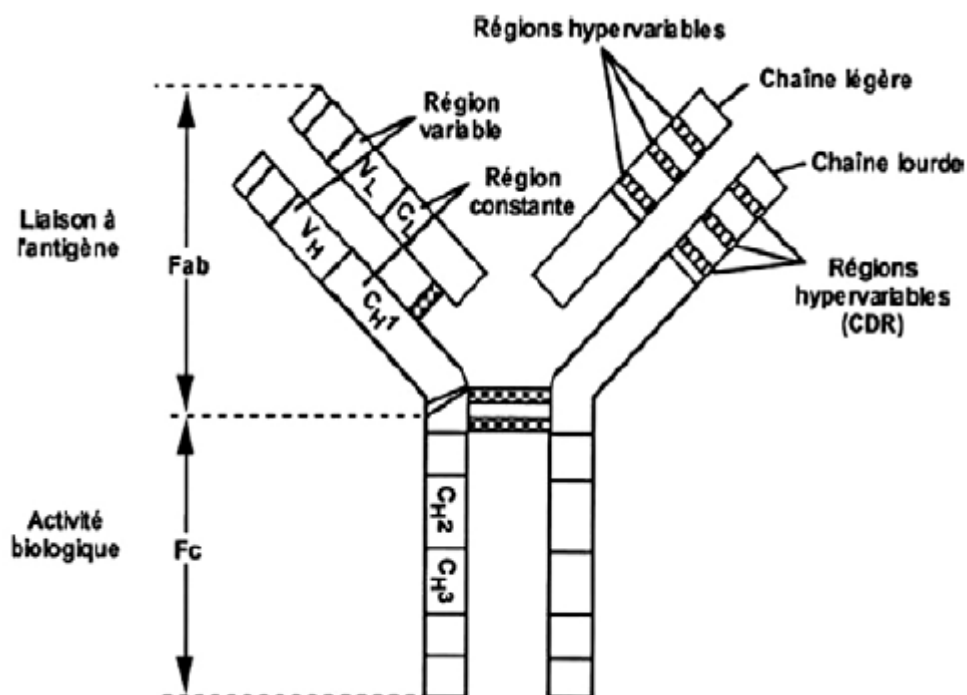


Figure 18 : Schéma d'un anticorps, d'après [22]

A l'heure actuelle, quelques études cliniques sont menées avec des IgA et des IgM mais la totalité des ACM ayant reçu une AMM sont des IgG. En effet, les IgG présentent de nombreux avantages par rapport aux autres types d'AC. Elles peuvent se fixer à des γ -Fc (récepteur pour leur fragment Fc) et ainsi déclencher les réactions CDC (Cytotoxicité dépendante du complément) ou ADCC (Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), qui sont des fonctions effectrices des ACM parfois recherchées. Les IgG peuvent également se lier au FcRn, récepteur présent à la surface des cellules endothéliales et des CPA. Leur fixation à ce récepteur les protège du catabolisme et leur confère ainsi une plus longue demi-vie [23].

Il existe 4 types d'ACM différant par leur origine que nous allons à présent détailler.

4.1.1) ACM MURINS

Ce sont les premiers ACM à avoir été produits. Leur origine murine (figure 19), leur confère l'avantage d'une très bonne affinité avec l'antigène contre lequel ils sont dirigés. Le premier d'entre eux à avoir été commercialisé est l'orthoclone OKT3, indiqué dans le traitement du rejet aigu des greffes cardiaques, hépatiques et rénales.

Mais ces AC présentent de nombreux inconvénients directement liés à leur origine murine. Le principal d'entre eux est l'apparition d'une réponse immunitaire avec formation par le malade d'anticorps humains anti-anticorps murins dite réaction AHAM. Cette réaction a pour conséquence l'élimination rapide de l'ACM ou le déclenchement de réaction d'hypersensibilité. De plus, les fragments Fc, de par leur nature murine, sont incapables d'interagir avec les cellules humaines effectrices de la réaction immunitaire. Ils ne peuvent donc pas déclencher les réactions CDC ou ADCC

Enfin, les FcRn humains sont incapables de fixer les IgG murines, la demi-vie de ces ACM est donc très courte (environ 1 journée).

Tous ces inconvénients liés à l'origine murine de ces AC ont nécessité une humanisation, c'est ainsi que sont apparus, en 1988 les anticorps monoclonaux chimériques.

4.1.2) ACM CHIMÉRIQUES

Le premier d'entre eux, l'abxisimab, commercialisé en 1994 sous le nom de RéoPro®, est dirigé contre un récepteur présent à la surface des plaquettes, évitant la formation des caillots en post chirurgie cardiovasculaire. Dans ces anticorps, les régions constantes jusqu'alors murines sont remplacées par des séquences humaines (figure 19) ce qui leur confère une demi-vie plus longue et une capacité à déclencher les réactions CDC et ADCC. Ces anticorps restent toutefois à 30% d'origine murine, et 40% des patients présentent encore une réaction immunitaire de type AHAC, c'est-à-dire le développement d'anticorps humains dirigés contre les anticorps chimériques. Suite à cela, les ACM ont été humanisés encore un peu plus pour donner les ACM humanisés.

4.1.3) ACM HUMANISÉS

Chez les AC humanisés, seuls les CDR sont d'origine murine et sont greffés sur une immunoglobuline d'origine humaine (figure 19). Ces anticorps sont à plus de 90% d'origine humaine (d'où le terme humanisé), on observe donc moins de réactions d'immunisation de type AHAH (AC humain anti anticorps humanisé), une demi-vie augmentée et une bonne capacité à déclencher les réactions CDC et ADCC. Le problème de ces anticorps est que les régions charpentes interviennent dans la structure des CDR, ainsi remplacer les FR murins par des séquences humaines modifie la structure de ces CDR ce qui se traduit par une perte d'affinité de l'anticorps pour son antigène. Il est possible de remédier à cela en greffant sur l'immunoglobuline humaine, en plus des CDR murins, les régions FR murines nécessaires, ce qui toutefois « déshumanise » un peu l'anticorps. On peut également remplacer les séquences FR murines par des séquences humaines les plus proches possibles de celles de l'anticorps murin de départ. C'est ainsi qu'a été créé le daclizumab (Zenapax®), utilisé en prévention du rejet de greffe rénale.

4.1.4) ACM HUMAINS

La recherche penche aujourd'hui sur la production d'anticorps totalement humains, ce qui est possible, et ce par 3 techniques différentes :

- Un système humain dans lequel les ACM sont produits par des lymphocytes B humains, immortalisés par le virus d'Epstein-Barr. Cette technique a l'avantage de produire des immunoglobulines entières.
- Le « phage display » consiste à faire produire des fragments d'anticorps par des phages grâce à la technique de PCR. Cette technique est la plus utilisée à l'heure actuelle.
- Les souris transgéniques : il s'agit d'introduire dans le génome des souris des gènes codant pour des immunoglobulines humaines, afin qu'après stimulation antigénique elles produisent ces AC. Il existe actuellement deux modèles de souris transgéniques : la XenoMouse® développée par un laboratoire américain et la Transchromo Mouse® créée par un laboratoire japonais.

Mais, même s'il serait logique de penser le contraire, ces anticorps, bien qu'ils en provoquent moins, induisent toujours une immunisation. Ainsi, la formation d'anticorps anti-anticorps humain est retrouvée chez 12% des patients traités par adalimumab (Humira®) pour une polyarthrite rhumatoïde. En effet, les régions CDR sont uniques pour chaque immunoglobuline et peuvent donc contenir des séquences pouvant être immunogènes. De plus, l'apparition d'anticorps anti-anticorps dépend non seulement de la structure de celui-ci mais également de nombreux autres facteurs parmi lesquels la quantité de produit injecté et l'immunocompétence du patient [21].

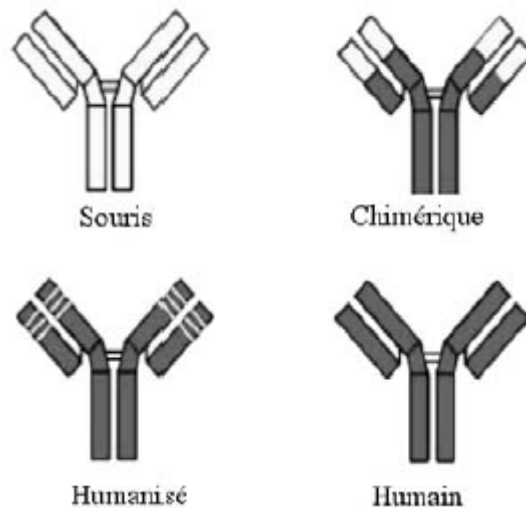


Figure 19 : Représentation schématique des différents types d'anticorps monoclonaux, d'après [22]

4.2) NOMENCLATURE DES ACM [23]

La DCI des ACM se compose d'un préfixe, d'un infixe et d'un suffixe. Le préfixe est unique, il sert à nommer un ACM particulier.

L'infixe désigne la pathologie contre laquelle l'ACM est dirigé :

- « -tu » pour une tumeur
- « -cir » pour cardiovasculaire
- « -vi » pour un virus
- « -lim » pour immun

Le suffixe indique la nature de l'ACM :

- « -momab » pour les anticorps murins
- « -ximab » pour les anticorps chimériques
- « -zumab » pour les humanisés
- « -umab » pour les anticorps humains,

le suffixe « mab » signifiant Monoclonal Anti Body.

Afin de faciliter la prononciation de certaines DCI, la dernière lettre de l'infixe pourra être supprimée. Ainsi l'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé (-umab) dirigé contre une pathologie du système immunitaire (infixe -li-)

4.3) PRODUCTION DES ACM

4.3.1) PRINCIPE DE PRODUCTION

Les ACM sont produits par des cellules appelées hybridomes. Ces cellules sont le résultat de la fusion d'un lymphocyte B sécréteur d'anticorps avec une cellule de myélome (cellule cancéreuse) afin de rendre le lymphocyte immortel, ce qui permet une plus grande production d'anticorps [23].

Produire un anticorps monoclonal nécessite plusieurs étapes que nous allons détailler et illustrer à l'aide de la figure 20 [24] [25] :

- Dans un premier temps, il faut immuniser un animal (une souris) en lui injectant l'antigène contre lequel on veut fabriquer l'anticorps (figure 20, étape 1)
- Les lymphocytes B sécréteurs d'immunoglobulines sont ensuite prélevés au niveau de la rate de l'animal. Plusieurs types anticorps étant produits contre un même antigène, on obtient donc à ce stade des anticorps polyclonaux (figure 20, étape 2).
- Ces anticorps polyclonaux sont ensuite fusionnés avec des cellules de myélome (figure 20, étape 3) par électrofusion ou à l'aide d'agent chimiques comme le poly éthylène glycol (PEG). On obtient ainsi plusieurs clones d'hybridomes (figure 20, étape 4).
- Chaque clone est ensuite isolé par dilution du mélange (figure 20, étape 5).
- L'hybridome produisant l'anticorps d'intérêt est identifié (6a), les autres sont éliminés (6b)
- L'hybridome sera cultivé (7a et 7b) pour la production d'ACM (8)

Hybridom - Technik

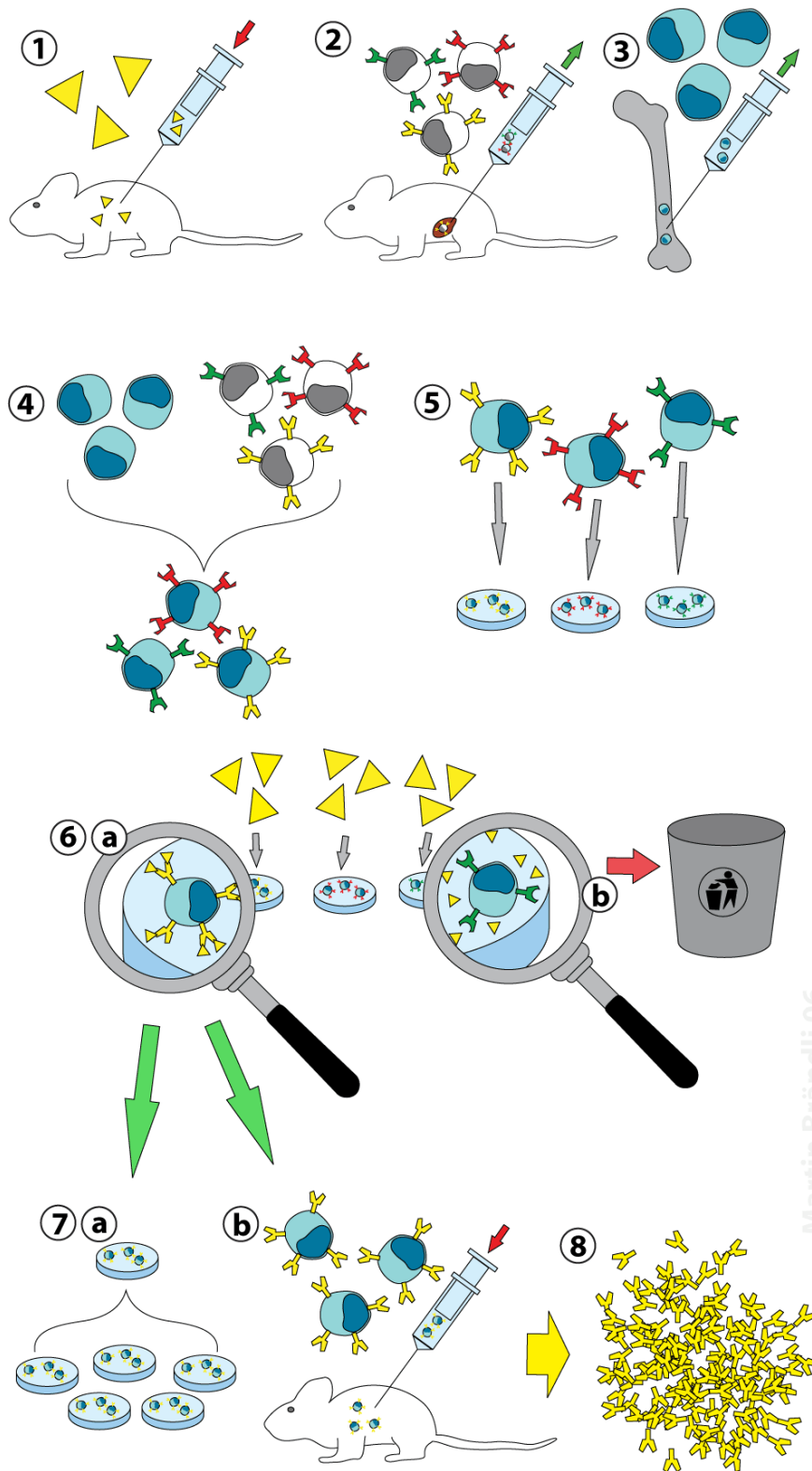


Figure 20 : Schéma de la production d'un anticorps monoclonal, d'après [25]

4.3.2) PRODUCTION INDUSTRIELLE

Les ACM peuvent également être produits de façon industrielle, en fermenteurs. Ces bioréacteurs peuvent produire, pour les plus petits, quelques centaines de grammes d'ACM utilisés dans des études précliniques. Les plus grands, dont la capacité peut aller jusqu'à 20000 litres, peuvent produire plusieurs centaines de kg d'ACM destinés à la commercialisation.

Plusieurs systèmes d'expression existent pour la production de ces AC [22] : bactéries, levures, champignons, cellules d'insectes et de mammifères, plantes et animaux transgéniques (maïs, riz, tabac, souris et même veaux).

Les plus utilisées sont les cellules de mammifères, notamment les CHO (cellules ovariennes de hamster) qui sont les seules validées pour la production des ACM selon les BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication). Les cellules de rein de singe et de myélome de souris sont également utilisées [22].

Les cellules de mammifères sont en effet les seules à effectuer les modifications post traductionnelles dont les glycosylations nécessaires à la conformation et à l'activité de la molécule [22]. Leur rendement de production est d'environ 1 à 4 g/L d'ACM.

Cette production industrielle présente l'inconvénient d'être très coûteuse. Il serait toutefois possible de baisser ce coût par différents moyens [22] :

- en augmentant l'affinité des ACM pour leur cible ce qui permettrait de diminuer les quantités administrées
- en augmentant le rendement de production

L'augmentation de ce rendement passe par l'amélioration des lignées cellulaires actuellement utilisées en augmentant par exemple leur durée de vie. L'utilisation de nouvelles lignées cellulaires présentant un meilleur rendement de production est également à l'étude. Celui de la lignée de cellules rétiniennes humaines Per-C6® par exemple atteint 10g/L. Cette lignée présente de plus l'avantage de produire un profil de glycosylations humaine ce qui diminue l'immunogénicité des ACM produits [23].

4.4) DOMAINES D'UTILISATION

Les anticorps monoclonaux sont employés à des fins de recherche, de diagnostic et en thérapeutique. Ainsi, ils sont utilisés dans la détermination des groupes sanguins, les tests de grossesse, les immunodosages, la recherche de marqueurs tumoraux, le diagnostic de maladies infectieuses virales (dans les tests ELISA par exemple). L'immunoscintigraphie permet quand à elle la recherche d'ostéomyélite [26] ou de tumeurs.

Les domaines d'utilisation des ACM en thérapeutique sont vastes. La cancérologie est leur plus grand domaine d'application, aussi bien pour le traitement des tumeurs solides que pour les cancers hématopoïétiques. Certains, grâce à leur cytotoxicité sont utilisés en prévention du rejet de greffes, d'autres sont anti viraux ou anti bactériens. Certains sont même utilisés en toxicologie, comme le Digidot®, qui se compose de fragments d'anticorps spécifiques anti digitaliques [23].

Les ACM peuvent être eux même l'agent actif en se liant à leur antigène cible. Ils peuvent également être liés à un agent actif, et servent alors à transporter le principe actif à sa cible, ce type d'anticorps est dit « immunoconjugué » [21] [23]. Le principe est de coupler un agent cytotoxique ou une toxine (on parle d'AC armé) ou un agent radioactif (on parle alors d'AC radiomarqué) à un ACM. Celui-ci, de par sa spécificité, cible la cellule contre laquelle il est dirigé apportant alors l'élément conjugué sur son site d'action en épargnant les autres tissus. Ces ACM n'ont pour l'instant trouvé d'indications que dans le domaine de la cancérologie. En effet, dans le cas d'un AC armé, les cellules saines étant épargnées, il est possible d'utiliser des agents 100 à 1000 fois plus cytotoxiques que lors de chimiothérapies classiques comme la calichéamycine, la maytansine ou l'auristatine. Pour les AC radiomarqués, le principe est semblable, mais la radioactivité est cependant plus toxique. Ils présentent l'avantage, par rapport à une radiothérapie externe de pouvoir atteindre des tumeurs disséminées.

Le tableau 4 ci-après liste l'ensemble des ACM disponibles sur le marché en 2009, et résume pour chacun d'entre eux leur mécanisme d'action ainsi que leur(s) indication(s).

Nom	Type	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indications	Date d'approbation
Muromomab (Orthoclone OKT3®)	Murin	CD3	Bloque les lymphocytes T	Prévention Rejet greffe hépatique, rénale et cardiaque	1986 (FDA)
Abciximab (ReoPro®)	Chimérique	GPIIb/IIIa	Inhibe l'agrégation plaquettaire	Prévention de la coagulation	1994 (FDA) 1995 (EMA)
Edrecolomab (Panorex®)	Murin	CA17-1A		Cancer colorectal	1995 (FDA)
Rituximab (MabThera®)	Chimérique	CD20	Apoptose lymphocytes B	Lymphome non Hodgkinien	1997 (FDA) 1998 (EMA)
Daclizumab (Zenepax®)	Humanisé	CD25	Inhibe l'interaction de l'IL2 avec son récepteur	Prévention des rejets aigus de greffe rénale	1997 (FDA) 1999 (EMA)
Trastuzumab (Herceptin®)	Humanisé	HER2	Inhibe la prolifération et la migration cellulaire médiées par HER2	Cancer du sein métastatique	1998 (FDA) 2000 (EMA)
Palivizumab (Synagis®)	Humanisé	VRS	Neutralise le VRS	Prévention des infections respiratoires basses dues au VRS	1998 (FDA) 1999 (EMA)
Basiliximab (Simulect®)	Chimérique	CD25	Inhibe l'interaction de l'IL2 avec son récepteur	Prévention des rejets aigus de greffe rénale	1998 (EMA)

Infliximab (Remicade®)	Chimérique	TNF- α	Inhibe l'activité fonctionnelle du TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn Spondylarthrite ankylosante	1998 (FDA) 1999 (EMA)
				Rhumatisme psoriasique	2005 (FDA et EMA)
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)	Humanisé couplé à calichéamicine	CD33	Libère la toxine qui induit cassure des brins d'ADN et apoptose	Leucémie myéloïde aigue	2000 (FDA)
Alemtuzumab (MabCampath®)	Humanisé	CD52	Lyse lymphocytaire par CDC et ADCC	Leucémie lymphocytaire chronique	2001 (FDA et EMA)
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)	Murin couplé radioélément	CD20	Irradiation lymphocytes B	Lymphome non Hodgkinien	2002 (FDA)
Adalimumab (Humira®)	Humain	TNF- α	Inhibe l'activité fonctionnelle du TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde	2002 (FDA) 2003 (EMA)
				Rhumatisme psoriasique	2005 (FDA et EMA)
				Maladie de Crohn	2008 (EMA)
¹³¹ I Vivatuxin	Chimérique couplé radioélément		Irradiation	Cancer du poumon	2003 (SFDA)
Omalizumab (Xolair®)	Humanisé	IgE	Prévient l'interaction des IgE avec leur récepteur Fc ϵ RI	Asthme allergique	2003 (FDA) 2005 (EMA)
¹³¹ I Tositumomab (Bexxar®)	Murin couplé radioélément	CD 20	Irradiation lymphocytes B	Lymphome non Hodgkinien	2003 (FDA)
Cetuximab (Erbix®)	Chimérique	EGFR	Bloque la liaison des ligands endogènes de l'EGFR	Cancer colorectal	2004 (FDA et EMA)
Bevacizumab (Avastin®)	Humanisé	VEGF	Prévient l'interaction du VEGF avec son récepteur	Cancers : colorectal, sein, poumon	2004 (FDA) 2005 (EMA)
¹³¹ I Licartin	Murin couplé radioélément	CD 147	Irradiation	Hépatocarcinome	2005 (SFDA)
Nimotuzumab (TheraCIM®)	Humanisé	EGFR		Tumeurs tête et cou	2005 (SFDA)

Natalizumab (Tysabri®)	Humanisé	Sous unité $\alpha 4$ des intégrines	Bloque la liaison de l' $\alpha 4$ à son récepteur	Sclérose en plaque	2006 (EMA)
Ranibizumab (Lucentis®)	Humanisé	VEGF	Inhibe la liaison du VEGF à son récepteur	Forme humide DMLA	2006 (EMA)

Tableau 4 : ACM thérapeutiques sur le marché en 2009 : FDA : food and drug administration ; EMA : european medicine agency ; SFDA : China State Food and Drug Administration ; HER2 : récepteur Erb2 du facteur de croissance épidermique humain ; VRS : virus respiratoire syncytial ; TNF : tumor necrosis factor ; EGFR : epidermal growth factor receptor ; VEGF : vascular endothelial growth factor ; DMLA : dégénérescence maculaire liée à l'âge, d'après [21] [23] [24] [26]

Cette liste semble être amenée à s'allonger dans les prochaines années car plus de 400 ACM étaient en essais cliniques en 2004 [22]. Certains d'entre eux sont déjà utilisés en thérapeutique sous ATU (tableau 5) tandis que l'adalimumab (Humira®), le ranibizumab (Lucentis®) et l'omalizumab (Xolair®), en France, sont disponibles en ville.

L'utilisation des ACM tend donc à augmenter, ce qui est surtout permis par leur grande spécificité qui leur confère une bonne efficacité pour très peu d'effets indésirables. Ceci est intéressant notamment en cancérologie dont les chimiothérapies actuelles présentent des effets secondaires très lourds et dans le traitement de maladies auto-immunes habituellement traitées par corticoïdes.

Nom	Type	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indications
Certolizumab (Cimzia®)	Humanisé	TNF- α	Inhibe le TNF- α	Polyarthrite rhumatoïde Maladie de Crohn
Eculizumab (Soliris®)	Humanisé	Complément	Inhibe l'action de complément	Hémoglobinurie nocturne paroxystique
Inulimomab (Leucotec®)	Murin	Récepteur de l'IL-2	Inhibe la liaison de l'IL-2 à son récepteur	Réaction greffon contre l'hôte, essai de phase III
Ipilimumab	Humain	CTLA-4		Mélanomes
Mepolizumab	Humanisé	IL-5	Empêche l'action de l'IL-5	Syndrôme d'hyperéosinophilie
Cimaher (Nimotizumab®)	Humanisé	EGFR		Tumeurs de la tête et du cou
Panitumumab	Humain	EGFR	Empêche la liaison de l'EGFR à son récepteur	Cancer colorectal
Tocilizumab (Actemra®)	Humanisé	Récepteur de l'IL-6	Inhibe l'interaction de l'IL-6 avec son récepteur	Polyarthrite rhumatoïde

Tableau 5 : ACM sous ATU en France en 2009, d'après [26]

4.4) CIBLES DES ACM

Les ACM peuvent atteindre des cibles membranaires ou solubles. Les ACM ayant des cibles solubles qui sont des cytokines (principalement le TNF α), les IgE, des composants du complément, des facteurs de croissance (comme le VEGF), représentent moins de 25% des ACM autorisés sur le marché. Ils agissent en inhibant la fixation de leur cible à son récepteur. Les autres ACM ont des cibles membranaires qui sont des récepteurs pour les facteurs de croissance (EGF-R, HER-2), des récepteurs de cytokines, des protéines transmembranaires ou des molécules impliquées dans les interactions cellule-cellule. Ils peuvent avoir des effets directs sur la cellule (activation, inhibition, apoptose ou cytostase), activer le complément par la voie classique ou recruter des effecteurs cellulaires [23].

4.5) CONCLUSION

Les ACM offrent une perspective thérapeutique intéressante du fait de leur grande efficacité et du peu d'effets indésirables et secondaires qu'ils induisent. Ainsi ils semblent être la classe thérapeutique la plus amenée à évoluer au cours de ces prochaines années. Malgré tout, leur immunogénicité encore très importante même pour les anticorps humanisés et leur coût élevé de production sont le principal frein à la généralisation de leur utilisation. Cependant, la technique d'ingénierie des anticorps humanisés devraient pouvoir résoudre ces problèmes [21], permettant peut-être aux ACM de devenir une classe majeure de médicaments.

5) L'OMALIZUMAB

A l'heure actuelle, les seuls traitements de la rhinoconjonctivite allergique sont la désensibilisation ou des traitements symptomatiques visant à empêcher la dégranulation des mastocytes ou à bloquer l'action de l'histamine. Ces traitements, parfois insatisfaisants, manquent d'efficacité et s'accompagnent d'effets indésirables notoires : somnolence pour les antihistaminiques H1 de première génération ou risque de choc anaphylactique pour la désensibilisation par exemple. Devant l'augmentation de la prévalence de cette pathologie, du coût et de l'altération de la qualité de vie qui lui sont associés, le développement de nouvelles thérapies devient nécessaire. Parmi les nouvelles voies de recherche, une classe de médicaments semble prometteuse : les anticorps anti IgE. L'omalizumab est le premier et pour le moment le seul représentant de cette nouvelle classe thérapeutique. Déjà commercialisé par le laboratoire Novartis dans le traitement de l'asthme allergique, des recherches sont menées afin d'étendre son indication à d'autres manifestations de la maladie allergique dont la rhinoconjonctivite allergique, l'allergie alimentaire aux arachides et la dermatite atopique. Les chapitres qui suivent s'intéressent à l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique.

5.1) DÉCOUVERTE ET DESCRIPTION DE L'OMALIZUMAB

Compte tenu du rôle central des IgE dans la réaction d'hypersensibilité de type I, le développement d'anticorps monoclonaux inhibant leur action apparaît depuis plusieurs années comme une voie de recherche intéressante dans le traitement de cette pathologie. En effet, bloquer les IgE stoppe la réaction allergique en amont de la dégranulation des mastocytes, empêchant ainsi la libération des médiateurs chimiques responsables des signes cliniques de la réaction immédiate ainsi que de l'apparition de la phase tardive.

Comme dit en introduction, l'omalizumab est le seul ACM anti IgE existant actuellement. Il s'agit d'un anticorps humanisé de type IgG1, obtenu par la technique dite de l'ADN recombinant sur des cellules ovariennes de hamster [27], sa masse moléculaire est de 150 kDa [28]. Il ne contient que 5.4% de régions murines [27], localisées au niveau des chaînes lourdes et légères de ses domaines variables, le reste de l'ACM étant d'origine humaine (figure 21).

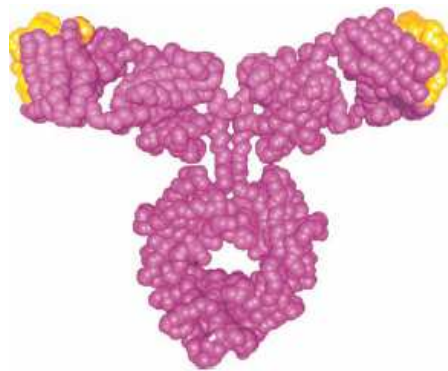


Figure 21 : Structure tridimensionnelle de l'omalizumab, les parties murines sont en jaunes, les parties humaines en rose, d'après [27]

Le développement de l'omalizumab a nécessité plusieurs étapes : la première d'entre elles a été l'identification du site de liaison de l'IgE à ses récepteurs de haute affinité. En effet, l'omalizumab ne doit bien évidemment pas provoquer la dégranulation des mastocytes et des basophiles en pontant les IgE déjà liées à leur récepteur comme le ferait un allergène [28]. Le site de liaison de l'IgE au FcεRI apparaît donc comme la cible idéale de l'anticorps anti-IgE. Les IgE se lient à ce récepteur par leur domaine Cε3 par l'intermédiaire d'une chaîne peptidique formant trois boucles [29]. Il a fallu ensuite développer des ACM pouvant se lier à ce domaine. L'immunisation de souris avec des IgE humaines a conduit à l'isolement du MAE11. Il s'agit d'un ACM murin, présentant la capacité de se fixer sur le domaine Cε3 des IgE humaines sans induire la dégranulation des mastocytes et des basophiles [30]. Cet anticorps murin a ensuite été humanisé afin de diminuer son immunogénicité, et d'augmenter sa demi-vie (cf. § IV). Pour cela, les CDR du MAE11 ont été greffés sur une IgG1 humaine. Cinq régions charpentes d'origine murines ont également dû être greffées afin de conserver la structure des CDR nécessaires à l'interaction antigène/anticorps [31]. C'est ainsi qu'est apparu le RhuMab-E25, rebaptisé par la suite omalizumab.

5.2) PHARMACOCINÉTIQUE DE L'OMALIZUMAB

La pharmacocinétique de l'omalizumab suit le modèle suivant :

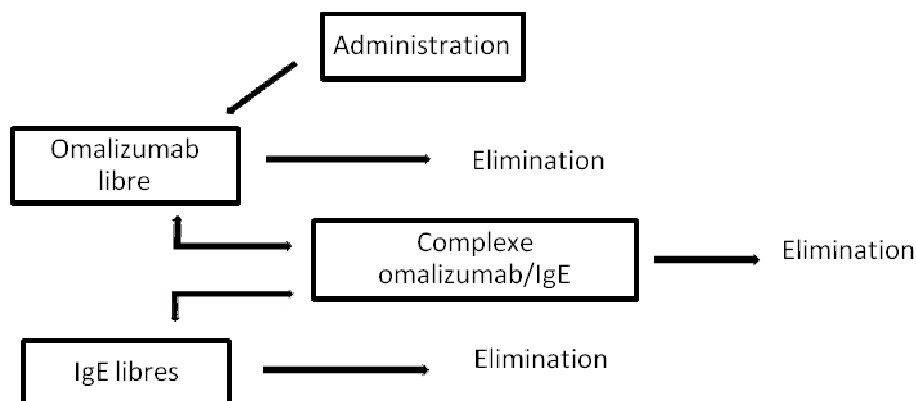


Figure 22 : Modèle pharmacocinétique de l'omalizumab, d'après [32]

5.2.1) ADMINISTRATION

L'omalizumab s'administre par voie sous cutanée qui est la seule parmi les différentes voies d'administration testées à avoir été retenue. En effet, l'administration par aérosol n'ayant entraîné aucune diminution du taux sérique d'IgE a été abandonnée. De plus, un individu ayant reçu de l'omalizumab par aérosol a développé une immunisation contre cet ACM avec apparition d'anticorps anti anticorps [33]. Mais cet épisode étant isolé, il semble impossible de conclure si l'immunisation est due à la voie d'administration ou si le sujet aurait dans tous les cas développé des AC anti omalizumab.

L'administration intra veineuse peut également être pratiquée mais, pour une même dose, l'aire sous la courbe des concentrations sanguines du RhuMab-E25 est identique à celle de l'administration sous cutanée (figure 23) [33]. L'administration sous cutanée d'une solution reconstituée à partir d'un lyophilisat est donc la plus couramment utilisée [30].

5.2.2) ABSORPTION

Après administration sous cutanée, l'absorption de l'omalizumab est lente et nécessite plusieurs jours pour atteindre au final une biodisponibilité moyenne égale à 62% (de 53 à 71% selon les sujets) [30]. Après administration d'une dose unique, le pic de concentration est obtenu en 7 à 8 jours. Lors d'administrations multiples, l'omalizumab s'accumule jusqu'à atteindre un palier en 14 à 28 jours [30] (figure 23).

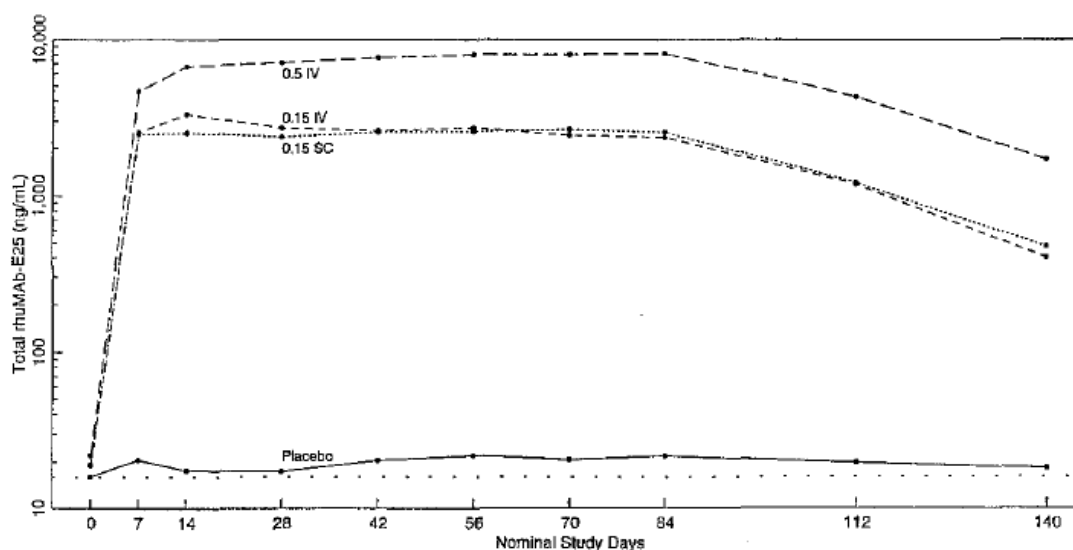


Figure 23 : Absorption de l'omalizumab selon différentes doses et voies d'administration. Les prélèvements sont réalisés 5 minutes avant l'administration, la limite de quantification est de 16ng/mL. D'après [8].

La pharmacocinétique de l'omalizumab devient linéaire lorsque les doses administrées dépassent 0.5 mg/kg [32].

5.2.3) DISTRIBUTION

Le volume de distribution de l'omalizumab est de 78 +/- 32 mL/kg, ce qui est proche de celui du plasma [28]. La molécule est donc très peu distribuée dans les tissus. Ces données ont été mises en évidence par une étude menée en 1997 qui consistait à administrer par voie IV de l'omalizumab marqué à des singes cynomolgus afin d'en suivre la distribution. La quasi-totalité du principe actif a été retrouvée dans les échantillons sanguins tandis que les tissus et les organes étudiés n'en contenaient que très peu. L'omalizumab se fixant sur les IgE de ces singes avec la même affinité que sur les IgE humaines, ces résultats sont extrapolables à l'Homme [30].

Une étude menée en 2006 par le laboratoire Novartis sur 737 personnes conclut que pour un homme de 61,1 kg, les volumes de distribution de l'omalizumab libre et complexé aux IgE sont respectivement de 3660 et 2550 mL. Ces valeurs sont proches du volume de distribution du plasma qui est d'environ 2130 mL pour un individu de ce poids, d'autant plus pour l'omalizumab complexé qui, ayant une masse moléculaire plus importante (340 à 1000 kDa) traverse encore moins bien les membranes endothéliales [32].

5.2.4) MÉTABOLISATION ET ÉLIMINATION

La demi-vie de l'omalizumab est de 26 jours. Il est éliminé de l'organisme comme n'importe quelle autre IgG : le Rhu-Mab E25 libre comme complexé est métabolisé par le système réticuloendothélial du foie et des cellules endothéliales avant d'être excrété par la bile [28]. L'omalizumab libre peut également être excrété par la bile sous forme inchangée [30].

Les complexes omalizumab/IgE sont éliminés plus vite que l'omalizumab libre mais moins vite que les IgE libres leurs clairances d'élimination étant les suivantes :

- Complexe omalizumab/IgE : 5,86 mL/heure pour un homme de 61,1kg soit 2.3 mL/kg/jour [32]
- Omalizumab libre : 2,4 +/- 1,1 mL/kg/jour [28]
- IgE libres : 71 mL/heure pour un homme de 61,1 kg soit 27,8 mL/kg/jour [32]

La plus lente élimination des complexes que des IgE libres entraîne en début de traitement une augmentation des IgE sériques totales malgré une diminution des IgE libres car les IgE totales sont égales à la somme des IgE liées à l'omalizumab et des IgE libres [28].

Cependant, contrairement à d'autres immuns complexes, ceux-ci ne sont pas nocifs et ont même un rôle bénéfique. En effet, bien qu'ils ne puissent plus se lier à leurs récepteurs de haute affinité, les IgE complexées peuvent toujours interagir avec les allergènes. Elles jouent alors le rôle d'inhibiteurs compétitifs de la fixation des allergènes aux IgE déjà liées aux FcεRI, ce qui évite encore la dégranulation des mastocytes et des basophiles [28].

Enfin, aucune adaptation posologique ne semble nécessaire en fonction du sexe, de l'âge ou de la race des patients [30]. Par contre, il est à noter que malgré l'élimination digestive de l'omalizumab, aucune donnée n'a été apportée concernant d'éventuelles nécessaires adaptations posologiques chez les sujets insuffisants hépatiques.

5.3) PHARMACOLOGIE

Comme déjà dit précédemment, l'omalizumab se lie aux IgE par l'intermédiaire de leur domaine Cε3 (figure 24). Chaque IgE possède donc 2 sites de liaisons possibles pour une molécule d'anti-IgE correspondant à chaque Cε3 présent sur chacune des 2 chaînes lourdes. Les IgE sont donc des ligands multivalents.

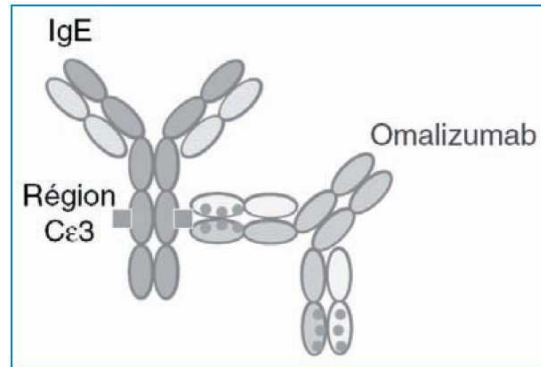


Figure 24 : Site de liaison de l'omalizumab sur le domaine Cε3 des IgE libres

Ainsi, *in vitro*, l'interaction de l'omalizumab avec les IgE mène à la formation de plusieurs types de complexes immuns, différant dans leur taille et dans leur composition. La formation d'un type de complexe plutôt que d'un autre dépend du ratio moléculaire entre les deux composants [35].

Quand omalizumab et IgE sont présents en quantités équivalentes (selon un ratio moléculaire de 1 :1), il se forme majoritairement un hétérohexamère cyclique composé de 3 molécules d'omalizumab et de 3 molécules d'IgE (figure 25), accompagné de quelques complexes plus petits. Cet hexamère, très stable, de masse moléculaire 1×10^6 g/mol est le plus grand complexe observé, l'interaction IgE/Rhu Mab-E25 ne forme donc que des complexes solubles de taille réduite [35].

Lorsqu'un des deux composants est présent en un large excès (ratio moléculaire supérieur à 6 :1), on observe la formation d'hétérotrimères accompagnés du monomère en excès (figure 25). S'il l'on en présence d'un excès d'IgE, le trimère formé se compose alors d'une molécule d'omalizumab pour 2 IgE. A l'inverse, un excès d'anti IgE conduit à l'apparition d'un complexe constitué de 2 omalizumab pour 1 IgE [35].

Pour un excès plus modéré d'un composant (ratio moléculaire inférieur à 1 :4), la composition des complexes intermédiaires de petite taille est plus hétérogène et il se forme des oligomères de tailles différentes [35].

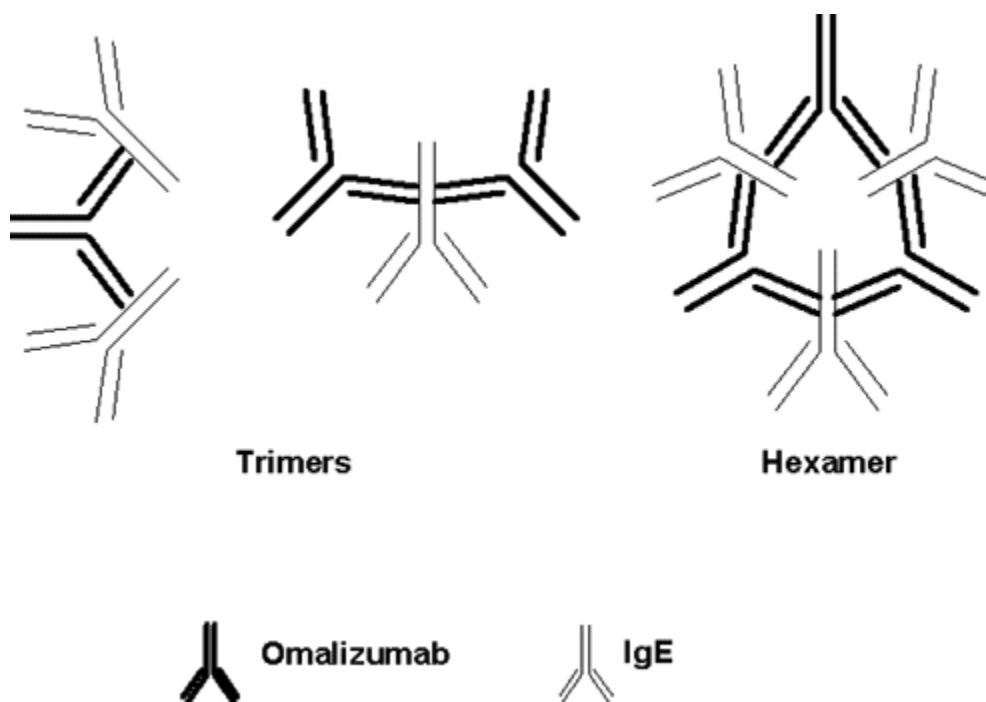


Figure 25 : Les complexes formés par l'omalizumab et les IgE, d'après [30]

Les hétérotrimères sont instables, ainsi quand on les sépare du monomère en excès, recréant alors un milieu où IgE et omalizumab sont présents en quantités égales, ils se dissocient pour se réarranger en hexamères plus stables. Ceci laisse à penser que la formation de l'hexamère cyclique requiert la présence de deux trimères qui s'associent [35].

Bien que l'affinité de la liaison entre l'omalizumab et les IgE n'ait pas pu être déterminée avec précision, on sait qu'elle est supérieure à celle de l'IgE pour son récepteur de haute affinité. En présence de Rhu Mab-E25, les IgE se fixeront donc préférentiellement sur celui-ci plutôt que sur les FcεRI et II [35].

De par sa spécificité, l'omalizumab ne se lie ni aux IgG ni aux IgA et ne perturbe donc par leurs fonctions. Etant une IgG, il ne peut pas non plus se lier aux récepteurs des IgE.

De plus, le choix du domaine Cε3 comme cible de l'anti IgE s'avère doublement judicieux :

- Il permet à l'ACM de se lier aux IgE quelle que soit la nature de l'allergène
- Il empêche toute liaison de l'omalizumab aux IgE déjà fixées sur leurs récepteurs

5.4) PHARMACODYNAMIE

Le mécanisme d'action le plus évident de l'omalizumab est bien sûr de s'opposer à la liaison des IgE sur leurs récepteurs mais ce n'est cependant pas le seul. Il agit à différents niveaux de la réaction d'hypersensibilité, en empêchant la dégranulation des mastocytes et des basophiles, mais également en inhibant la présentation de l'allergène. Le chapitre qui va suivre détaille chacun de ces mécanismes d'action.

5.4.1) DIMINUTION DU TAUX D'IGE SÉRIQUES LIBRES

En se liant au site d'interaction des IgE avec leurs récepteurs, le domaine Cε3, l'omalizumab forme avec ces immunoglobulines des complexes les rendant incapables de se fixer sur le FcεRI.

De la même façon, il diminue les quantités d'IgE sériques libres pouvant interagir avec celui-ci. Parmi les différentes études menées à ce sujet, une d'entre elles a montré une baisse de 96.1% des IgE sériques libres en 3 jours seulement après l'administration d'omalizumab, passant de 281 +/- 55 ng/mL à 10.97 +/- 1 ng/mL [36]. D'autres recherches, menées par une équipe du centre John Hopkins ont révélé une chute de 99% des IgE, 7 jours après l'injection (figure 26) [37].

Sachant que seules les IgE libres sont capables de se lier au FcεRI, leur diminution dans le sérum entraîne une moindre activation des mastocytes et des basophiles et donc une plus faible quantité de médiateurs libérés dans le milieu.

Cette action de « bloqueur mécanique » d'IgE était la seule revendiquée lors de l'élaboration de l'omalizumab. Les recherches menées par la suite ont révélé d'autres mécanismes d'action pharmacologique et immunorégulateurs de cette molécule.

5.4.2) DIMINUTION DU NOMBRE DE RÉCEPTEURS POUR LES IGE

Un des principaux effets pharmacologiques de l'omalizumab est la diminution du nombre de récepteurs de haute affinité pour les IgE qu'il entraîne à la surface des mastocytes et des basophiles. En effet, nous avons vu dans le chapitre I (physiopathologie) que la densité de FcεRI sur ces cellules était régulée par les IgE libres elles-mêmes selon un mécanisme de rétrocontrôle positif, c'est-à-dire qu'une forte concentration d'IgE libres verra apparaître une forte densité de récepteurs et inversement. Une chute du taux d'IgE due à l'omalizumab sera donc suivie de la disparition d'une grande partie des FcεRI.

5.4.2.1) LES MÉCANISMES DE CETTE DIMINUTION

La pharmacodynamie de cet élément n'est pas encore totalement élucidée mais il existe toutefois deux théories expliquant la chute du nombre de FcεRI à la surface des mastocytes et des basophiles.

Selon l'une d'elles, les IgE liées à leurs récepteurs de haute affinité s'en détachent avec une demi-vie d'environ 10 jours. Les anticorps redevenus libres vont alors être capturés par l'anti IgE vu que celui-ci est administré de façon à être présent avec une concentration supérieure aux FcεRI. Ces derniers se retrouvent alors libres, d'autant plus que l'omalizumab a complexé la quasi-totalité des IgE. Or,

ces récepteurs sont instables dans cet état, ils sont alors endocytés par la cellule où ils seront dégradés [38].

La deuxième théorie avance que des FcεRI sont toujours synthétisés et acheminés à la surface des mastocytes et des basophiles mais ils n'arrivent plus à être saturés par les IgE qui sont en quantités insuffisantes pour cela. Ces récepteurs restent donc libres et instables, ils sont alors réendocytés et dégradés par la cellule.

5.4.2.2) QUANTIFICATION DE CETTE DIMINUTION

Plusieurs études ont permis de chiffrer la baisse du nombre de récepteurs de haute affinité pour les IgE. Pour cela, elles ont recherché le nombre de sous unités α ce celui-ci à l'aide d'un ACM anti FcεRI α , le 22E7.

Selon l'une d'elles, les FcεRI commencent à disparaître au bout d'une semaine de traitement, la chute maximale de leur densité égale à 70% atteinte en 14 jours s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude [36].

L'étude du centre John Hopkins a également montré qu'une nette diminution de la densité des FcεRI était visible une semaine après le début du traitement mais chiffre cette chute à 88% en 7 jours avec une disparition maximale de 99% des récepteurs qui s'accompagne d'une réduction de 90% de l'histamine libérée lors du conflit immunologique. Cette étude révèle aussi que l'amoindrissement de la quantité des récepteurs pour les IgE est parallèle à la chute du taux des IgE sériques, ce qui montre bien le rétrocontrôle positif exercées par celles-ci (figure 26) [37].

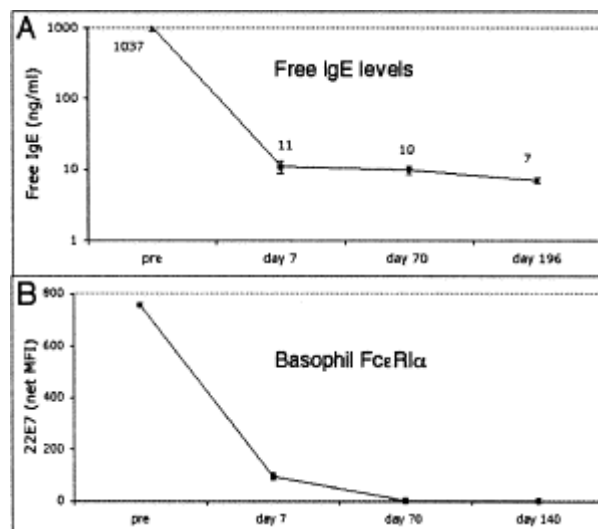


Figure 26 : Chute du taux d'IgE et diminution de la densité des FcεRI qui lui est associée lors d'un traitement par omalizumab, d'après [37]

5.4.2.3) CINÉTIQUE

Si la quantité de récepteurs présents à la surface des basophiles décroît rapidement, il n'en va pas de même pour les mastocytes.

En effet, toujours l'étude du centre John Hopkins, conclut que la densité de FcεRI sur ces mastocytes reste stable lors de la première semaine de traitement par omalizumab pour finalement chuter de 90% au bout de 70 jours [37].

Ceci est dû à la plus longue durée de vie des mastocytes que des basophiles. Ces premiers vivent effectivement quelques semaines à quelques mois [38] alors que les basophiles ne vivent qu'environ 2 semaines [33] ainsi, lors d'un traitement à long terme par omalizumab, on observe bien une diminution de la quantité de récepteurs à la surface des mastocytes car ceux-ci sont les mêmes cellules qu'au début de ce traitement. En revanche, les basophiles qui étaient présents lors de la première administration d'anti-IgE exprimant une forte densité de FcεRI sont vite remplacés par de nouvelles cellules qui, grâce aux faibles concentrations d'IgE maintenues par le RhuMab-E25 n'expriment pas ce récepteur en grande quantité [33].

5.4.2.4) LES EFFETS DE LA DIMINUTION DES FcεRI

La chute de densité des FcεRI à la surface des basophiles s'accompagne d'une diminution de 90% de l'histamine libérée lors du conflit immunologique.

De la même façon, la disparition de ces récepteurs de la surface des mastocytes entraîne une diminution du diamètre de réaction lors des tests de provocation cutanée (figure 27) [37]. La réduction de ce diamètre de réaction est parallèle à celle des FcεRI : aucun changement n'est observé les 7 premiers jours mais il diminue de 80% en 70 jours. La moindre densité des récepteurs pour les IgE sur les mastocytes s'accompagne également d'une beaucoup plus faible infiltration et dégranulation des éosinophiles.

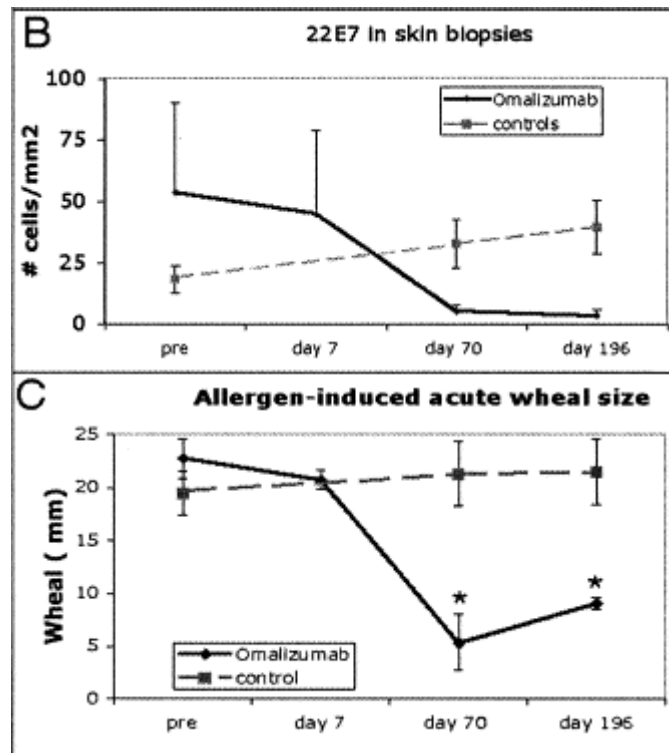


Figure 27 : Chute du nombre de FcεRI à la surface des mastocytes et réduction du diamètre de réaction cutané qui lui est associé, d'après [37]

L'explication de tout ceci est simple : la capacité des cellules effectrices à répondre à une stimulation antigénique est directement liée à la densité des FcεRI de surface portant une IgE. Ainsi, lorsque cette densité devient faible, comme c'est le cas lors d'un traitement par omalizumab, ces cellules ne sont plus activées et ne libèrent plus dans le milieu leurs médiateurs chimiques, ou alors de plus grandes quantités d'antigène deviennent nécessaires pour cela. La diminution du nombre de récepteurs de haute affinité pour les IgE à la surface des mastocytes et des basophiles entraîne donc une moindre dégranulation de ces cellules. Ceci a pour conséquence une diminution de l'intensité de la réaction d'hypersensibilité visible notamment par la réduction des quantités d'histamine libérées, du diamètre de réaction cutané et de l'infiltration des éosinophiles.

Cependant, chez les patients recevant de l'omalizumab lors d'essais cliniques, on observe une amélioration des symptômes de RCA 1 à 2 semaines seulement après le début du traitement, alors que les récepteurs des IgE n'ont pas encore été éliminés. Ceci laisse à supposer que d'autres mécanismes pharmacologiques interviennent.

5.4.3) INHIBITION COMPÉTITIVE DES COMPLEXES

Comme décrit dans le chapitre pharmacocinétique, les complexes immuns issus de l'interaction IgE/omalizumab de par leur faible vitesse d'élimination, s'accumulent dans le sang pouvant atteindre des concentrations jusqu'à 10 fois supérieures à celle du niveau basal d'IgE dans les 2 premières semaines de traitement. Or, à la différence d'autres complexes immuns ayant des effets néfastes sur l'organisme, ceux-ci au contraire contribuent à l'action de l'omalizumab. En effet, la formation de ce complexe faisant intervenir le domaine Cε3 des IgE, ses domaines Fab impliqués dans la reconnaissance et la liaison à l'antigène restent libres et peuvent toujours fixer les allergènes circulants. Les complexes IgE/omalizumab sont donc des inhibiteurs compétitifs de la liaison des allergènes aux IgE liées à leurs cellules effectrices. En effet, tout allergène capté par les IgE liées à l'omalizumab ne peut alors plus ponter les IgE déjà fixées sur leurs récepteurs de haute affinité. Il ne provoquera donc pas de dégranulation des mastocytes ou des basophiles [38].

De la même façon les allergènes ainsi capturés par les complexes ne peuvent plus être captés par les CPA et ne seront donc pas présentés aux LTh0, ce qui diminue la réponse Th2 et par conséquent la synthèse des IgE.

Cette action d'inhibiteur compétitif des complexes IgE/omalizumab qui réduit l'activation des cellules effectrices et la présentation de l'allergène, explique en partie l'amélioration rapide des symptômes de rhinite allergique.

5.4.4) INHIBITION DE LA PRÉSENTATION DE L'ANTIGÈNE

La réaction allergique débute obligatoirement par la présentation de l'allergène aux LTh0, les principales CPA étant les lymphocytes B et les cellules dendritiques. L'inhiber stoppe donc la réaction d'hypersensibilité à son commencement. L'omalizumab permet ceci par deux mécanismes différents que nous allons à présent détailler.

5.4.4.1) INHIBITION DE L'INTERACTION DES IGE AVEC LEURS RÉCEPTEURS

La présentation de l'allergène s'effectue grâce à l'interaction des IgE portant l'antigène avec leurs récepteurs présents à la surface de ces cellules : FcεRI pour les CD et FcεRII sur les LB. Il s'en suit alors la différenciation des LTh0 en LTh2, synthétisant des cytokines responsables de la synthèse d'IgE par les LB (cf. chapitre I, physiopathologie)

Or, les IgE complexées par l'omalizumab ne pouvant pas se fixer aux CD23 présents à la surface des LB, elles ne peuvent par conséquent pas présenter l'antigène aux LTh0. Il en va de même pour l'interaction des IgE avec leur récepteur de haute affinité à la surface des CD [38].

5.4.4.2) RÉGULATION DES RÉCEPTEURS DES IGE

Comme pour les mastocytes et les basophiles, ce sont les IgE elles-mêmes qui régulent la densité de leurs récepteurs à la surface des LB et des CD, toujours par un mécanisme de rétrocontrôle positif. La chute des concentrations sériques d'IgE libres induites par l'omalizumab entraîne donc une diminution du nombre de ces récepteurs et par conséquent réduit encore la présentation de l'allergène [28] [39].

Des recherches ont été menées de décembre 2001 à mars 2002 auprès de 24 sujets atteints de RAS afin d'étudier la régulation des FcεRI à la surface des CD lors d'un traitement par omalizumab.

Ces travaux ont étudié la diminution du nombre de récepteurs de haute affinité pour les IgE présents à la surface des précurseurs des CD, les pCD. Ces derniers sont en effet les cellules circulantes trouvées dans le sang, elles migrent dans les tissus où elles se transforment en CD matures afin de présenter l'antigène aux LTh naïfs. Il faut savoir qu'il existe plusieurs sous populations de cellules dendritiques dont deux, les CD1 et les CD2, prédominent. Ces deux sous populations orientent la différenciation des LTh0, en LTh1 pour la première et en LTh2, responsables de la synthèse d'IgE pour la seconde [39].

Les résultats de cette étude montrent une importante chute de la densité des FcεRI à surface des pCD. Cette diminution est directement corrélée à la baisse des IgE sériques, ce qui confirme le retro contrôle positif exercé par ces immunoglobulines (figure 28). Elle apparait au bout de 7 jours de traitement et est maximale en 28 jours pour les pDC1 et en 14 jours pour les pDC2, avec une baisse moyenne respective de 54% et 75% à ces dates (figure 29) [39]. La diminution maximale atteint 52% pour les pDC1 et 83% pour les pDC2. La densité des FcεRI chute donc fortement lors d'un traitement par omalizumab [39]. Cette chute est toutefois plus importante à la surface des pDC2, ce qui est souhaitable vu que ce sont eux qui orientent la réponse immunologique en faveur d'une synthèse d'IgE.

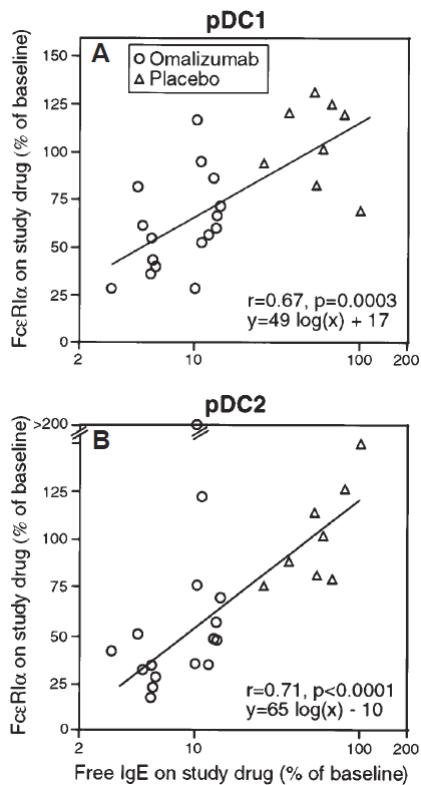


Figure 28 : Corrélation entre le taux d'IgE et la densité de Fc RI à la surface des CD, d'après [13].

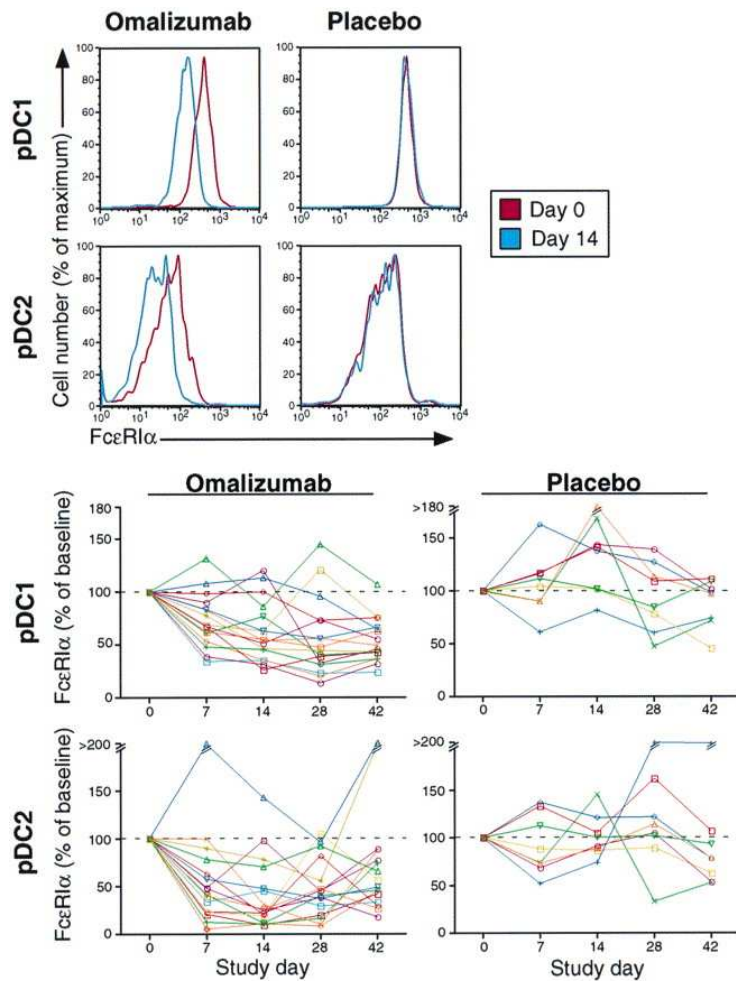


Figure 29 : Diminution du nombre de FcεRI à la surface des CD, (1 courbe par sujet) d'après [13].

5.4.4.3) CONSÉQUENCES DE LA NON PRÉSENTATION DE L'ALLERGÈNE

Dans tous les cas, qu'elle soit due à une baisse du nombre de FcεRI à la surface des CD ou des FcεRII des LB ou à une impossibilité des IgE à se lier sur ces récepteurs, l'omalizumab entraîne une diminution de la présentation de l'allergène aux LTh0. S'en suit donc une moindre différenciation des LTh naïfs en LTh2 et de plus faibles quantités dans le milieu des cytokines qu'ils libèrent, notamment les IL-4 et IL-13 responsables la synthèse des IgE par les LB.

L'omalizumab, de part l'inhibition de la présentation de l'allergène permet donc de bloquer la réaction allergique lors de sa première phase qu'est la sensibilisation. Il évite ainsi la synthèse des IgE et la libération des médiateurs chimiques que ces dernières entraînent et qui sont responsables des phases précoces et tardives de la réaction allergiques avec les signes cliniques qui leur sont associées.

5.4.5) L'OMALIZUMAB EST NON ANAPHYLACTOGÈNE

Il est évident que l'omalizumab ne doit pas déclencher lui-même de réaction allergique, ce qui est le cas.

En effet, étant une IgG1, l'omalizumab est incapable de se lier sur les récepteurs des IgE que ce soit ceux de haute ou de faible affinité.

Le RhuMab-E25 ne doit pas non plus se lier aux IgE déjà fixées sur leurs récepteurs car il ponterait alors ces immunoglobulines comme le ferait un allergène, ce qui provoquerait la dégranulation des mastocytes et des basophiles, ce que l'on cherche justement à éviter.

Comme nous l'avons déjà décrit, le site de liaison des IgE au FcεRI et à l'omalizumab est commun, il s'agit de son domaine Cε3. Or la stœchiométrie de liaison IgE/FcεRI est de 1 :1. Chaque IgE ayant 2 domaines Cε3 (1 sur chacune de leur chaîne lourde), un site de liaison reste donc disponible pour l'omalizumab. Mais l'interaction de l'IgE avec son récepteur de haute affinité entraîne un changement de conformation dans la structure secondaire du domaine Cε3 auquel elle se lie. Ce réarrangement affecte également le deuxième Cε3 resté libre en faisant disparaître les trois boucles peptidiques nécessaires à la liaison de ce domaine au FcεRI, rendant ainsi ce domaine incapable de se lier à l'omalizumab (figure 30) [40].

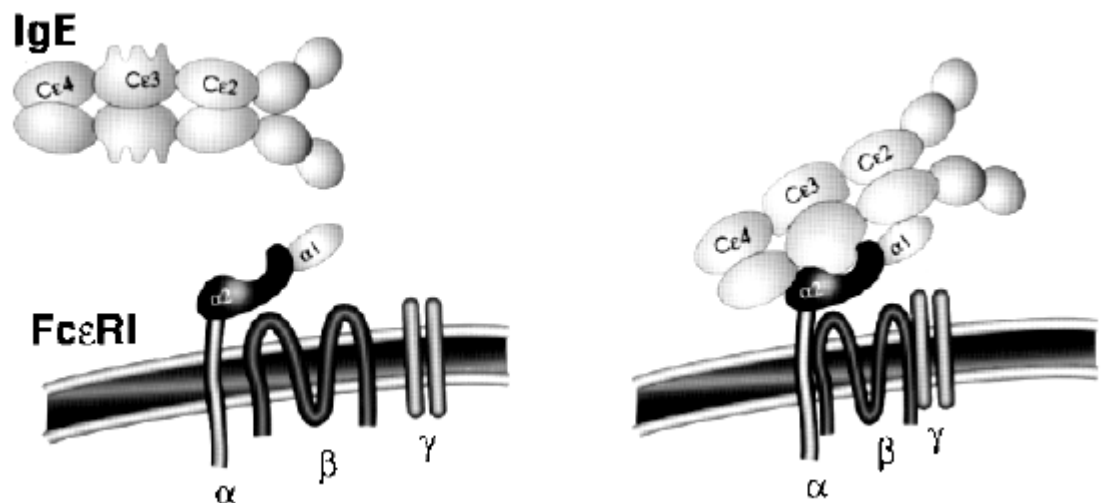


Figure 30 : Réarrangement du domaine Cε3 de l'IgE après sa liaison au FcεRI, d'après [40].

De la même façon, le Rhu Mab-E25 ne peut pas interagir avec une IgE déjà liée à son récepteur de faible affinité. En effet, la liaison IgE/CD23 fait intervenir les 2 domaines Cε3 de l'immunoglobuline qui se fixent sur 2 des 3 lectiniques de son récepteur, il n'y a donc plus de site de liaison possible pour l'omalizumab sur l'IgE [30].

De par son incapacité à interagir avec les IgE déjà fixées à leurs récepteurs et par sa nature (IgG1), l'omalizumab ne peut donc pas déclencher de réaction allergique.

5.4.6) CONCLUSION

L'omalizumab agit donc à différents niveaux de la réaction allergique. Il s'oppose à l'action des IgE libres sur les mastocytes et les basophiles en diminuant leur concentration sérique et le nombre de leurs récepteurs à la surface de ces cellules. Il réduit également la synthèse de ces immunoglobulines en inhibant la présentation de l'allergène. Ces deux actions sont encore renforcées par l'activité inhibitrice compétitive des complexes IgE/anti-IgE.

Ce blocage de l'activation IgE dépendante des mastocytes et des basophiles a pour conséquence la moindre dégranulation de ces cellules. En effet, lors d'un traitement par omalizumab, on observe une diminution de la quantité de leucotriènes et d'histamine libérées dans le milieu. Par ailleurs, les sécrétions nasales d'individus atteints de rhinite allergique traités par le RhuMab-E25 contiennent moins de tryptase (un médiateur chimique issu des mastocytes) que celles des sujets ayant reçu le placebo. On observe également chez les patients recevant l'ACM une plus faible infiltration des éosinophiles dans le tissu nasal. Ceci s'explique par la non libération dans le milieu par les cellules effectrices des facteurs chimiotactiques de ces éosinophiles [33].

L'omalizumab agit donc sur les deux phases de la réaction allergique en inhibant le relargage des médiateurs chimiques responsables de la phase aiguë et des facteurs chimiotactiques des éosinophiles qui sont eux impliqués dans la phase tardive. Il est pour le moment le seul traitement de la RCA à agir avant la dégranulation des mastocytes et des basophiles et donc à enrayer la cascade réactionnelle.

Le Rhu MabE-25 réduit aussi la synthèse des IgE en s'opposant à la présentation de l'allergène. Il agit donc encore plus en amont de la réaction d'hypersensibilité, au niveau de sa toute première étape. Il permettrait même de rétablir la balance LTh1/LTh2 dont nous avons vu qu'elle était dérégulée chez les sujets atopiques [38].

5.5) POSOLOGIES

Ce paragraphe ayant recours à de nombreux exemples, nous allons dans un premier temps dresser un tableau donnant les caractéristiques des différents « patients » auxquels nous ferons référence afin d'en simplifier la lecture.

	Poids (kg)	Taux d'IgE sérique libres avant traitement (UI/mL)
Patient 1	62	107
Patient 2	75	450
Patient 3	60	200
Patient 4	70	300
Patient 5	65	650
Patient 6	50	216

Tableau 6 : Masse corporelle et taux d'IgE sériques des différents « patients exemples »

Pour qu'une amélioration clinique soit observée lors d'un traitement par omalizumab, il est nécessaire qu'au moins 90% des IgE sériques libres soient « neutralisées » par l'anticorps anti IgE [41], ce qui demande un ratio d'environ 10 à 15 molécules d'omalizumab par molécule d'IgE [33]. La dose de RhuMAB-E25 à administrer est donc fonction du taux sérique d'IgE avant traitement mais également de la masse corporelle du sujet. Cette dose est calculée selon la formule suivante [28] :

$$\text{Dose d'omalizumab par mois (mg)} = 0.016 \times \text{masse corporelle (kg)} \times \text{taux d'IgE (UI/mL)}$$

Cette formule a été développée de façon à obtenir une dose d'omalizumab fixant 97% des IgE [41]. Par exemple, notre patient 1 doit recevoir selon cette formule $0.016 \times 62 \times 107 = 106\text{mg}$ d'omalizumab par mois. De la même façon, pour le patient 2, cette dose mensuelle est de 540 mg.

Comme déjà vu dans le paragraphe pharmacocinétique, en raison de la faible vitesse d'élimination des complexes IgE/anti IgE, la concentration d'IgE totale augmente lors d'un traitement par omalizumab. Ceci rend donc inutile toute recherche du taux d'IgE en cours de traitement en vue d'une adaptation posologique [28].

L'omalizumab se présente sous la forme d'un lyophilisat contenant 150mg de principe actif à reconstituer avec 1,2 mL de solvant. Ainsi, en raison du trop grand volume à injecter, les doses mensuelles excédant 300 mg sont divisées en 2 et administrées toutes les 2 semaines. De cette façon notre patient 2 devant recevoir 540 mg d'omalizumab par mois se verra injecter 270 mg de principe actif tous les 14 jours. Il n'est pas souhaitable non plus d'administrer plus de 150 mg de produit par site d'injection [28].

Dans tous les cas, la dose mensuelle d'omalizumab ne pourra excéder 750 mg et ce pour plusieurs raisons. Tout d'abord, on manque de données en raison du peu d'études qui ont été menées pour des posologies supérieures à celle-ci. Ensuite, administrer plus de 750 mg d'omalizumab par mois nécessite de devoir faire plus de 2 injections par mois. Enfin, la raison qui semble être la plus réelle est le coût élevé que représente une telle posologie [42].

Cette limitation de posologie pose un problème car à cause d'elle, les patients ayant une masse corporelle et/ou des IgE trop élevées devant recevoir plus de 750 mg d'omalizumab par mois ne pourront pas être traités avec cette molécule [28].

Afin de rendre le calcul des doses à administrer plus aisé pour les patients et pour les soignants, un tableau indiquant les posologies selon le poids du patient et son taux d'IgE avant traitement a été mis au point (tableau 7) [28] [41].

DOSE D'OMALIZUMAB (EN MG) À ADMINISTRER TOUTES LES 4 SEMAINES :

IgE sériques avant traitement (UI/mL)	Masse corporelle (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
>30-100	150	150	150	300
>100-200	300	300	300	
>200-300	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES		
>300-400				
>400-500				
>500-600				
>600-700				

DOSE D'OMALIZUMAB (EN MG) A ADMINISTRER TOUTES LES 2 SEMAINES :

IgE sériques avant traitement (UI/mL)	Masse corporelle (kg)			
	30-60	>60-70	>70-90	>90-150
>30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES			
>100-200				225
>200-300		225	225	300
>300-400	225	225	300	NE PAS ADMINISTRER
>400-500	300	300	375	
>500-600	300	375		
>600-700	375			

Tableau 7 : Doses d'omalizumab à administrer selon le poids et le taux d'IgE, d'après [28].

Ce tableau détermine donc les quantités d'anti-IgE à utiliser par tranches de poids et de concentrations sériques d'IgE. Ces quantités ont été calculées à partir de la formule donnée précédemment de façon à ce qu'à l'intérieur de chaque tranche chaque patient soit sûr de recevoir au moins la dose calculée à l'aide de la formule [41]. Mais il est cependant évident que notre patient 3 (60 kg pour 200 UI/mL d'IgE) n'a pas besoin de la même quantité d'anti IgE que le patient 4 (70 kg pour 300 UI/ml d'IgE), les quantités d'omalizumab nécessaires par mois étant respectivement de 192 et 336 mg. Or ces deux patients appartiennent à la même tranche du tableau et reçoivent chacun 450 mg d'omalizumab par mois, en deux administrations de 225 mg toutes les 2 semaines.

Ce tableau surestime donc fortement les quantités à injecter. Par exemple, le patient 1 doit recevoir, selon ce tableau, 300 mg d'omalizumab alors que la dose calculée selon la formule donnée ci-avant n'est que de $0,016 \times 62 \times 107 = 106$ mg, soit presque 3 fois moins. De plus, cette dose trop élevée n'apporte très certainement aucune efficacité supplémentaire car la formule dose = $0.016 \times \text{poids} \times \text{taux d'IgE}$ a été établie de façon à diminuer de 97% les IgE sériques.

L'utilisation de ce tableau, de par sa surévaluation des posologies, présente donc deux inconvénients majeurs : le premier est d'interdire l'accès au traitement par omalizumab à bon nombre de patients.

En effet, certains patients avec des masses corporelles et/ou des concentrations d'IgE sériques trop élevées ne pouvant avoir accès à l'omalizumab selon le tableau car la posologie mensuelle dépasse 750mg pourrait en fait en bénéficier si cette dose était calculée à partir de la formule donnée. En exemple nous citerons le cas du patient 5. D'après le tableau des posologies, il est impossible de lui administrer de l'omalizumab. Or selon la formule il ne requiert que 676 mg d'anti-IgE ce qui en dessous de la dose limite [41]. Le deuxième inconvénient est d'entraîner, à cause de la surestimation des doses, un surcoût non négligeable dans la prise en charge de la pathologie, ce qui rappelons-le, apparaît comme une des raisons de la limitation de la posologie à 750 mg d'ACM par mois.

L'utilisation de ce tableau n'est donc pas idéale mais elle a l'avantage de donner des posologies qui sont des multiples de 150 mg de principe actif, qui est rappelons-le, la forme de commercialisation de l'omalizumab.

Mais ce problème pourrait se résoudre en jouant sur les fréquences d'administration [41]. En effet, dans la mesure où l'omalizumab peut être administré au choix, toutes les 2 ou 4 semaines, la fréquence d'administration ne semble pas être primordiale et peut donc varier d'un patient à l'autre. En effet, notre patiente 6 devrait recevoir selon notre formule 173 mg d'omalizumab par mois (300 mg d'omalizumab selon notre tableau soit près du double) en une injection toutes les 4 semaines. Cependant, l'omalizumab n'étant disponible que sous la forme de flacons de 150 mg, arriver à cette dose nécessite l'utilisation de deux flacons, soit 300 mg, ce qui correspond à la valeur donnée par le tableau. On ne résout alors pas du tout le problème engendré par l'utilisation de celui-ci. Mais il semble tout à fait possible de transformer cette posologie de 173 mg toutes les 4 semaines en 150 mg tous les 24 jours ce qui revient au même ($173/28 = 150/24 = 6,2$ mg d'omalizumab par jour) sans entraîner de surconsommation de RhuMab-E25.

En conclusion, la posologie de l'omalizumab est calculée selon une formule précise dépendant du taux d'IgE avant traitement et du poids du patient, établie de façon à diminuer de 97% le taux d'IgE sériques libres. Ce calcul a permis l'établissement d'un tableau de posologies, beaucoup plus utilisé, rendant le calcul des doses plus simples mais qui a l'inconvénient majeur de fortement surestimer les quantités de produit à administrer. Ce problème pourrait cependant être résolu en faisant varier les fréquences d'administration, pour l'instant fixées à une injection toutes les 2 ou 4 semaines.

5.6) EFFICACITÉ

Plusieurs études ont été menées aux Etats-Unis et en Europe afin de démontrer l'efficacité de l'omalizumab tant en matière de clinique que sur ses effets sur la cascade de la réaction allergique. Toutes les études que nous allons voir sont randomisées et ont été réalisées en double aveugle contre placebo. Etant donné qu'elles ont été réalisées avant la nouvelle classification des rhinites par le consensus ARIA, nous parlerons donc encore de RAS et de RAP. Enfin, l'omalizumab n'étant commercialisé dans le traitement de l'asthme allergique que chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans, nous nous limiterons ici aux études concernant des populations de tranche d'âge identique et laisseront de côté les études pédiatriques.

5.6.1) EFFICACITÉ CLINIQUE

Plusieurs études de phase 3 ont été menées aux Etats-Unis et en Europe afin d'évaluer l'efficacité de l'omalizumab dans le traitement de la rhinite allergique. Toutes celles que nous allons voir ont ainsi cherché dans quelle mesure l'omalizumab contrôle les symptômes de RCA, diminue le recours à d'autres médicaments anti allergiques et améliore la qualité de vie.

L'évaluation de cette efficacité s'est basée sur plusieurs critères. L'impact de l'omalizumab sur le contrôle des symptômes a été mesuré à l'aide des suivants :

- le score des symptômes nasaux (ou la moyenne de ce score). Pour l'établir, les participants aux différentes études ont chaque soir noté la sévérité de chacun des 4 principaux symptômes de rhinite allergique (éternuements, démangeaisons, nez bouché, nez qui coule) de 0 à 3 (0 : pas de symptômes, 1 : légers, 2 : modérés, 3 : sévères)
- le score des symptômes oculaires (ou sa moyenne). Comme pour la rhinite, les sujets ont noté de 0 à 3 (selon les mêmes critères) les 3 principaux signes de conjonctivite allergique qui sont démangeaisons, rougeurs et larmoiements.

Le recours aux médicaments a fait appel au nombre de jours de l'étude durant lesquels les patients ont pris des antihistaminiques et le nombre de comprimés pris par jour. Seuls les antis histaminiques étaient autorisés, tout autre traitement (gouttes nasales, collyres) était interdit.

L'impact de l'omalizumab sur la qualité de vie a été évalué avec les résultats du RQLQ auquel étaient soumis tous les individus à chaque administration de produit (omalizumab ou placebo) ainsi qu'à la fin de l'étude.

Les patients devaient également à la fin de l'étude évaluer personnellement l'efficacité de l'omalizumab en attribuant une note allant de 1 à 5 (1 : contrôle complet des symptômes, 2 : nette amélioration, 3 : amélioration perceptible mais limitée, 4 : pas de changement, 5 : aggravation).

Tous les participants aux études que nous allons décrire étaient adultes ou adolescents (plus de 12 ans), souffrant depuis au moins deux ans de rhinite allergique induite par l'allergène considéré dans l'étude. Tous devaient réagir positivement au test de provocation cutanée et avoir un taux d'IgE sériques libres compris entre 30 et 700 UI/mL.

5.6.1.1) EFFICACITÉ DANS LA RAS DUE AUX POLLENS DE BOULEAU [43]

Cette étude, menée par l'équipe d'Ellinor Ädelroth, a duré 8 semaines, durant la saison des pollens de bouleau car ils sont la principale cause de RAS en Europe du nord, lieu où sont situés les 14 centres y ayant participé.

Elle a concerné 251 sujets adultes, 164 d'entre eux ont reçu l'omalizumab et 86 le placebo. Les doses d'omalizumab n'ayant pas été établies en fonction du poids et du taux d'IgE des patients, ces premiers se sont vus recevoir 300 mg du principe actif à chaque administration. Le taux d'IgE déterminait par contre la fréquence d'administration de l'ACM : toutes les 4 semaines (à semaine 0 et 4) s'il était inférieur à 150 UI/mL et toutes les 3 semaines (à semaines 0, 3 et 6) pour des IgE supérieures à 150 UI/mL. Les premières injections ont eu lieu avant le commencement de la saison pollinique, alors que les patients étaient asymptomatiques.

Les critères évaluant l'efficacité de l'omalizumab sont ceux décrits en introduction.

Efficacité de l'omalizumab dans l'amélioration des symptômes :

La moyenne du score des symptômes nasaux n'a pas évolué chez le groupe traité par omalizumab, passant respectivement de $0,71 \pm 0,05$ à $0,70 \pm 0,04$ avant et après traitement. En revanche, dans le groupe placebo, cette moyenne a fortement augmenté durant l'étude, passant de $0,78 \pm 0,07$ à la semaine 0 à $0,98 \pm 0,05$ à la semaine 8. Les premières administrations de produit ayant eu lieu alors que les patients étaient asymptomatiques, ces chiffres montrent que les patients traités par omalizumab n'ont pas développé de rhinite allergique au cours de la saison pollinique à la différence de ceux ayant reçu le placebo. L'omalizumab fait donc preuve ici de son efficacité dans le contrôle des symptômes de rhinite allergique.

En ce qui concerne les symptômes oculaires, la moyenne des scores pour le groupe omalizumab a chuté durant l'étude passant de $0,47 \pm 0,06$ au début à $0,43 \pm 0,03$ à la fin alors qu'il a augmenté dans le groupe placebo de $0,43 \pm 0,06$ à $0,54 \pm 0,04$ aux semaines 0 et 8. Cette différence entre les deux groupes est moins marquée que pour la rhinite mais elle est quand même significativement en faveur de l'efficacité de l'omalizumab dans le contrôle des symptômes de conjonctivite allergique.

Efficacité de l'omalizumab dans la prise de médicaments

Lors de cette étude, les sujets recevant l'omalizumab ont eu en moyenne deux fois moins recours aux antis histaminiques que ceux recevant le placebo tant en nombre de jours médiqués qu'en nombre moyen de comprimés pris par jour. Ils ont pris en moyenne 0,59 comprimé par jour (contre 1,37 dans le groupe placebo) pendant 29% des jours durant lesquels a duré l'étude contre 49% chez les sujets placebo. Les patients traités par omalizumab prennent donc moins et moins souvent des médicaments anti histaminiques, ce qui démontre l'efficacité de cette molécule dans le traitement de la RCA.

De plus, ce moindre recours aux antis H1 est à relier aux effets bénéfiques de l'omalizumab sur le contrôle des symptômes de rhinoconjonctivite. En effet, la prise plus importante de ces médicaments par le groupe placebo a probablement diminué la sévérité de leurs signes cliniques creusant encore

plus l'écart entre les scores des symptômes nasaux et oculaires, ce qui renforce l'efficacité de l'omalizumab dans leur contrôle.

Effets de l'omalizumab sur la qualité de vie :

Les résultats du RQLQ font état de différences significatives entre les deux groupes allant dans le sens d'une amélioration de la qualité de vie chez les sujets traités par omalizumab dans les 7 domaines abordés par le questionnaire. Pour chacun d'entre eux les scores de ce questionnaire sont en effet plus faibles pour le groupe omalizumab que pour le placebo, ce qui témoigne d'une meilleure qualité de vie chez ces premiers.

Autoévaluation par les patients:

Cette mesure va encore dans le sens de l'efficacité de l'omalizumab : parmi les sujets l'ayant reçu, 21% déclarent qu'il a permis un contrôle total de leurs symptômes (contre 2% des sujets placebo), 59% ont vu une nette amélioration (35% seulement dans le groupe placebo) et seulement 2% trouvent que leurs symptômes ont empiré (13% pour le placebo). De plus, parmi les 7 patients ayant quitté prématurément l'étude parce qu'ils le trouvaient inefficace, 6 recevaient le placebo.

Cette étude prouve donc que l'omalizumab contrôle les symptômes de RCA, diminue le recours aux autres médicaments anti allergiques et améliore la qualité de vie des patients. Elle montre aussi que cette efficacité est liée à la diminution du taux d'IgE libres, qui est le principal mode d'action du RhuMab E-25.

5.6.1.2) EFFICACITÉ DANS LA RAS DUE AUX POLLENS DE GRAMINEÉS [44]

Cette étude présente de nombreuses similitudes avec celle décrite précédemment. Les critères d'évaluation de l'efficacité de l'omalizumab comprennent ceux décrits en introduction mais cette étude va plus loin en recherchant également :

- la durée moyenne des symptômes quotidiens, notée de 0 à 3 (0 : pas de symptômes, 1 : inférieurs à 3 heures, 2 : de 3 à 8 heures, 3 : plus de 8 heures)
- le nombre de jours de l'étude durant lesquels les signes de rhinite sont minimaux, c'est à dire avec un score inférieur à 2 ou si la prise de médicaments n'était pas nécessaire
- les posologies pour lesquelles l'omalizumab est efficace, pour cela 3 sous groupes ont été créés dans le groupe omalizumab, chacun recevant 50, 150 ou 300 mg d'anti IgE à chaque administration

Les conséquences économiques et sociales ont aussi été évaluées à l'aide du nombre de jours d'école ou de travail manqués.

Les recherches se sont penchées sur les pollens de graminées car ils sont la principale cause de RCA en Amérique du Nord où se trouvent les 25 centres y participant.

536 patients adultes et adolescents ont participé à cette étude. Ils étaient asymptomatiques dans le mois précédant le début de l'étude Leur taux d'IgE conditionne les fréquences d'administration :

- de 30 à 150 UI/mL : les patients recevaient le produit toutes les 4 semaines (semaines 0, 4 et 8)
- de 150 à 700 UI/mL : les administrations ont eu lieu toutes les 3 semaines, semaines 0, 3, 6, et 9

136 patients ont reçu le placebo, 137 ont eu 50 mg d'omalizumab par dose tandis que 134 et 129 individus ont respectivement reçu 150 et 300 mg d'anti IgE à chaque administration.

Chez les patients ayant reçu 300 mg d'omalizumab, la moyenne du score des symptômes nasaux, ainsi que leur durée était significativement plus faible que ceux du groupe placebo. Ainsi les patients ayant reçu ces 300 mg d'ACM n'ont pas vu leurs symptômes de RCA s'aggraver durant la saison pollinique, alors qu'ils sont plus sévères dans le groupe placebo, passant de 0,8 et 1,2 respectivement au début et à la fin de l'étude. Les signes de RCA sont également moins fréquents chez les patients traités par omalizumab, les sujets en recevant 300 mg font état de 41% de jours avec des symptômes minimum contre seulement 18% dans le groupe placebo.

Pourtant, le groupe placebo a eu davantage recours aux antis histaminiques ce qui a encore réduit leurs symptômes qui restent cependant plus sévères.

Ceci prouve donc l'efficacité de l'omalizumab dans le contrôle des symptômes de RCA pour des doses de principe actif égales à 300 mg. Cette efficacité, bien que moins marquée est toujours significative dans le groupe traité avec 150 mg d'omalizumab, en revanche elle ne l'est plus pour le groupe en recevant 50 mg.

Avant le début du traitement, les résultats du RQLQ étaient identiques pour les 4 groupes. A la fin de l'étude, les scores de ce questionnaire est plus bas dans 4 de ses 7 domaines pour le groupe 300 mg et dans 3 domaines chez les sujets recevant 150mg d'anti IgE. Ceci témoigne d'une meilleure qualité de vie chez ces sujets alors qu'elle a empiré dans les groupes 50 mg et placebo. Cette étude montre donc que l'omalizumab est efficace mais seulement à des posologies suffisamment élevées.

En ce qui concerne les résultats socioéconomiques de cette étude, les patients traités par omalizumab ont moins manqué l'école ou le travail (75% d'absentéisme en moins).

Cette étude a également montré que la chute du taux d'IgE libres due à l'omalizumab est dose dépendante mais aussi que la diminution de la sévérité et de la durée des symptômes ainsi que le moindre recours aux antis H1 est directement lié aux taux d'IgE libres. Ainsi, les patients recevant les plus fortes doses d'omalizumab sont ceux dont les taux d'IgE sont les plus bas et dont le recours aux antiH1, la sévérité et la durée des signes cliniques est la plus faible.

Cette étude arrive donc à la même conclusion que celle d'Ädelroth : l'omalizumab est efficace dans le traitement de la RAS. Administré dès le début de la saison pollinique, il prévient les symptômes de RCA, diminue le recours aux antihistaminiques. Il améliore la qualité de vie et diminue l'absentéisme professionnel et scolaire, ce qui est sûrement à mettre en relation avec l'absence de signes cliniques.

Cette étude montre également que pour être efficace, l'omalizumab doit être administré en quantités suffisantes, les doses de 50 mg n'ayant effectivement pas apporté d'amélioration significative.

5.6.1.3) EFFICACITÉ CLINIQUE DANS LA RAP [45]

289 adultes et adolescents ont participé à cette étude. 145 ont reçu 0.016 mg/kg/IgE [UI/mL]/mois d'omalizumab comme décrit au chapitre posologies et 144 le placebo. Elle a duré 16 semaines, hors de toute saison pollinique afin qu'il n'y ait pas d'interférence avec des allergènes pouvant induire une RAS en plus d'une RAP. Les critères d'évaluation de l'efficacité de l'omalizumab sont ceux décrits en introduction, ils sont communs aux études de l'efficacité dans la RAS.

A l'issue des 16 semaines, il est évident que les symptômes de rhinite ont été significativement moins sévères pour le groupe omalizumab et ce durant toute la durée de l'étude, comme le montre la figure 31 :

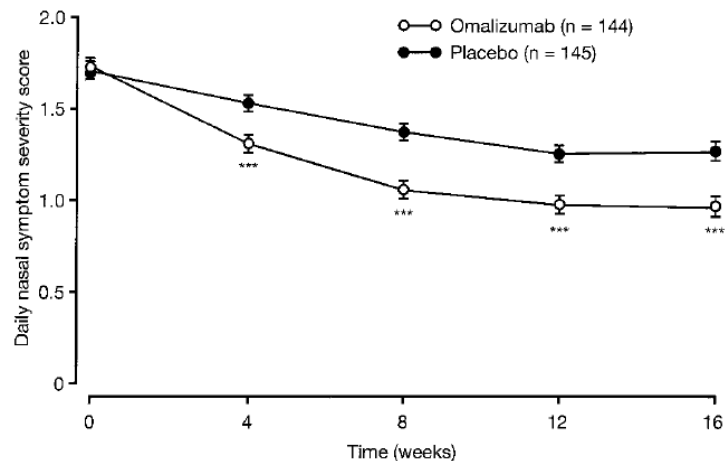


Figure 31 : Efficacité de l'omalizumab sur les symptômes de PAR, d'après [45]

De la même façon, les sujets traités avec l'anti IgE ont pris moins d'antis histaminiques que ce soit en nombre de jours de prise ou en nombre de comprimés pris par jour (figure 32).

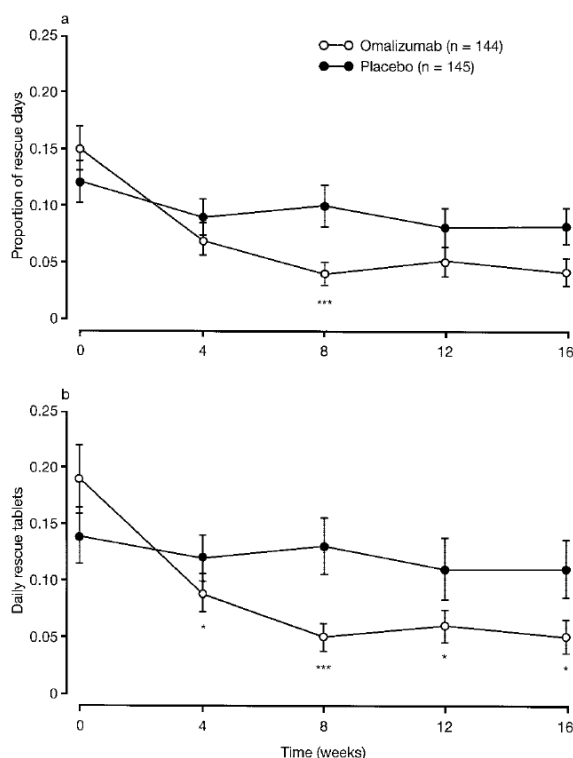


Figure 32 : Recours aux Anti H1 durant le traitement par omalizumab et placebo, d'après [45]

En ce qui concerne la qualité de vie, le score du RQLQ était identique pour chaque groupe au début de l'étude : 3,08 pour le groupe omalizumab et 3,03 pour le groupe placebo. Or après 16 semaines, il a nettement diminué chez les sujets recevant l'anti IgE (il atteint 1,51) alors qu'il a peu évolué dans le groupe placebo (1,89), ce qui montre que l'omalizumab améliore la qualité de vie des individus atteints de PAR. Cette conclusion est encore renforcée par les résultats du test d'autoévaluation par les sujets : 53% des patients traités par omalizumab déclarent que leur traitement a permis un contrôle complet de leur PAR contre seulement 34% des individus ayant reçu le placebo. De plus 2.8% de ces derniers considèrent que le traitement qu'ils ont reçu a aggravé leur pathologie, contre 1.4% des sujets du groupe omalizumab.

Les résultats de cette étude sont donc semblables à ceux obtenus dans la RAS : l'omalizumab diminue les symptômes de la PAR, diminue le recours aux antis histaminiques et améliore la qualité de vie des individus atteints de PAR.

5.6.2) EFFICACITÉ DE L'OMALIZUMAB DANS LA CASCADE RÉACTIONNELLE ALLERGIQUE

5.6.2.1) EFFICACITÉ SUR LA REPONSE NASALE AIGUE [46]

Cette étude a recherché les effets de l'omalizumab sur la phase aigue de la RAS chez 23 patients adultes souffrant de cette pathologie depuis au moins 2 ans et réagissant de façon positive au test de provocation réalisé avec l'allergène approprié.

Douze d'entre eux ont reçu le placebo et 11 l'omalizumab à la dose de 0.016mg/kg/Ui IgE par mois toutes les 2 ou 4 semaines selon le protocole décrit au chapitre posologies et ce durant 16 semaines. Chaque sujet a durant l'étude subi 2 provocations nasales avec l'allergène auquel il est sensible : une fois au début du traitement, avant la première administration d'omalizumab (semaine 0) et une fois après la dernière injection (semaine 16). Tous les patients étaient asymptomatiques avant le début de l'étude au cours de laquelle aucun autre traitement médicamenteux n'était autorisé, qu'il s'agisse de comprimé anti histaminique ou de gouttes nasales.

Efficacité sur les symptômes

L'évaluation de l'efficacité clinique de l'omalizumab était basée sur le score des symptômes nasaux des patients. Chacun d'entre eux devait pour cela noter de 0 à 3 (0 pour aucun, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : sévère) l'intensité des 4 principaux symptômes de la rhinite allergique (éternuements, démangeaisons, nez bouché et nez qui coule) après chaque stimulation avec l'allergène. On obtient donc une note allant de 0 (pas de symptômes) à 12 (rhinite sévère).

Après le premier test de provocation nasale, avant toute administration d'omalizumab, ce score était identique et égal à 7 pour chacun des 2 groupes. En revanche, après la deuxième provocation ayant lieu à la 16^{ème} semaine de l'étude, il est descendu à 0,5 pour le groupe omalizumab alors qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe placebo.

Au vu de ces résultats, on peut conclure que l'omalizumab réduit de façon significative les symptômes de la phase aigue de la rhinite allergique chez les sujets atopiques. Ceci prouve son efficacité dans le traitement de cette pathologie.

Efficacité sur la cascade réactionnelle

Cette étude a également recherché les effets de l'omalizumab sur la cascade de la réaction allergique en mesurant les quantités de certains de ses marqueurs dans le liquide de lavage nasal (LLN) réalisé avant et après chaque provocation nasale. Ces marqueurs étaient :

- L'histamine, principal médiateur de la réaction d'hypersensibilité, elle est en grande partie responsable des symptômes de RA. Libérée par les mastocytes et les basophiles, sa présence témoigne de l'activation de ces cellules.

- L'albumine : étant une protéine sérique, sa présence dans le LLN est un indicateur de la perméabilité vasculaire.
- Le $\text{TNF}\alpha$ et l' $\text{IL-1}\beta$: ce sont des cytokines libérées par les mastocytes, responsables en grande partie de l'apparition des facteurs d'adhésion cellulaire pour les éosinophiles à la surface de l'endothélium.

Avant les provocations nasales, les quantités d'albumine contenues dans le LLN étaient comparables pour les groupes omalizumab et placebo (respectivement 0.50 et 1.10 mg/mL à semaine 0 et 2.02 mg/mL et 1.72 mg/mL à la 16^{ème} semaine). Après 16 semaines de traitement, le taux d'albumine après provocation n'a pas augmenté chez les sujets recevant l'anti IgE (0.12 mg/mL) alors qu'il atteint 19.73 mg/mL dans le groupe placebo. De la même façon, les quantités de $\text{TNF}\alpha$ retrouvées dans les LLN des sujets recevant l'omalizumab sont diminuées (de 0.92 pg/mL à 0.38 pg/mL avant et après traitement) alors qu'elles augmentent dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'a cependant été enregistrée pour l' $\text{IL-1}\beta$.

Cette étude montre donc que l'omalizumab entraîne une diminution de la perméabilité vasculaire et de la libération des cytokines responsables de la phase inflammatoire de la RAS. Ces cytokines étant libérées par les mêmes cellules que l'histamine, qui est principalement responsable de la perméabilité vasculaire, une forte diminution de ce médiateur dans le LLN des sujets traités avec l'anti IgE était attendue. Or même si les quantités d'histamine n'ont que plus faiblement augmenté chez ces derniers par rapport au groupe placebo après 16 semaines de traitement, la différence observée entre ces 2 groupes n'était pas suffisante pour être significative.

Cette étude ne permet donc pas de conclure que l'omalizumab diminue les quantités d'histamine libérée. D'autres recherches sont toutefois arrivées à cette conclusion en montrant que la disparition des récepteurs pour les IgE induite par le Rhu Mab E 25, s'accompagne d'une réduction de 90% de l'histamine libérée lors du conflit immunologique [37].

5.6.2.2) EFFICACITÉ SUR L'INFLAMMATION ALLERGIQUE [47]

Une étude s'est penchée sur les effets de l'omalizumab sur l'inflammation nasale, qui est caractéristique de la phase chronique de la réaction allergique.

30 sujets ont été choisis parmi ceux ayant participé à l'étude d'Ädelroth pour intégrer cette étude. 19 d'entre eux se sont vus administrer l'omalizumab à la dose de 150 mg aux semaines 0 et 4 si le taux d'IgE est inférieur à 150 UI/mL ou à la dose de 300 mg aux semaines 0, 3 et 6 si le taux d'IgE est supérieur à 150 UI/mL. Les 11 individus restant ont reçu le placebo.

L'efficacité de l'omalizumab dans le traitement de l'inflammation nasale d'origine allergique a été évaluée en mesurant les quantités de cellules et de marqueurs inflammatoires présents dans les tissus concernés : taux d'éosinophiles dans le sang et d'EPO dans les biopsies nasales des sujets, ce dernier étant un médiateur libéré dans le tissu nasal par les éosinophiles.

Cette étude s'est déroulée durant toute la saison pollinique de bouleau. Les premières administrations (principe actif ou placebo) ont eu lieu avant le début de la saison avant que les

participants ne développent de rhinite. Les premiers échantillons sanguins et les premières biopsies nasales ont été recueillis avant ces premières administrations puis des prélèvements ont été faits tout au long de l'étude.

Le taux d'éosinophiles sanguins a significativement augmenté chez les sujets traités par le placebo entre le début et la fin de l'étude, passant de $0.22 \times 10^9/\text{mL}$ à $0.28 \times 10^9/\text{mL}$ alors qu'il n'a pas évolué dans le groupe recevant l'omalizumab ($0.18 \times 10^9/\text{mL}$ et $0.19 \times 10^9/\text{mL}$). De la même façon, les biopsies nasales de ces derniers ne contenaient pas plus d'EPO à la fin qu'au début de l'étude alors que celles des patients placebo en contenaient beaucoup plus (figure 33).

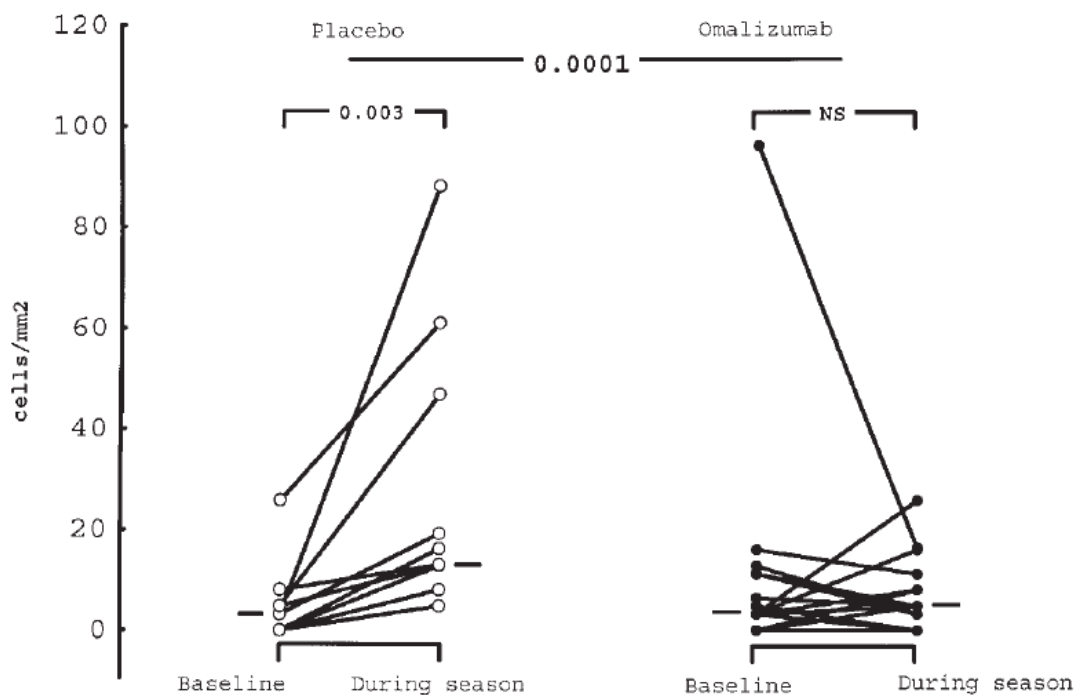


Figure 33 : Quantités d'EPO dans les biopsies nasales des groupes omalizumab et placebo durant la saison pollinique. Chaque segment représente un participant, d'après [47]

Les augmentations du taux d'éosinophiles dans le sang ainsi que des quantités d'EPO trouvées dans les biopsies nasales montrent le développement d'un important phénomène inflammatoire durant la saison pollinique chez les sujets recevant le placebo. Or cette inflammation est absente chez les sujets traités par omalizumab. On peut donc en conclure que le RhuMab E-25 s'oppose à l'inflammation nasale qui est la principale composante de la réaction allergique non immédiate. Ceci semble logique dans la mesure où la prolifération des éosinophiles et leur infiltration dans le tissu nasal sont dues à différents médiateurs (IL-5, IL-4, TNF- α , LTB4, paf-acether) libérés par les mastocytes lors de la phase aigüe de la réaction allergique, or nous avons vu que l'omalizumab s'oppose à cette libération.

5.6.3) L'OMALIZUMAB COMBINÉ À L'IMMUNOTHÉRAPIE [48]

L'omalizumab, en s'opposant à la libération des médiateurs chimiques et à la présentation de l'allergène apporte d'énormes progrès dans le traitement de la RCA. En revanche, comme tout autre traitement anti allergique, son arrêt entraîne une disparition de ses effets [49] car il n'agit pas sur la tolérance immunitaire.

L'immunothérapie est actuellement le seul traitement qui ait une visée curative de l'hypersensibilité de type I par son action immunomodulatrice visant à rétablir la tolérance du système immunitaire vis à vis un allergène donné. Elle consiste à administrer celui-ci à des doses d'abord faibles puis de plus en plus élevées afin que l'organisme s'y « habitue ». C'est pourquoi c'est aussi le seul traitement dont les effets bénéfiques se poursuivent après son arrêt.

Mais l'immunothérapie présente de nombreux effets secondaires et indésirables. Les principaux sont les réactions systémiques liées à l'administration de l'antigène : rougeurs, urticaire, étourdissements, nausées, démangeaisons, œdème de Quincke et même anaphylaxie. De plus, le traitement par immunothérapie est long (jusqu'à 4 ans) et les fortes doses d'allergènes administrées à la fin augmentent l'intensité des effets indésirables ce qui a pour conséquence une mauvaise observance et des arrêts prématurés de traitement.

Combiner l'omalizumab à l'immunothérapie permettrait donc d'une part de réduire les réactions systémiques liées à l'administration de l'allergène. D'autre part cette association permettrait d'administrer plus fréquemment des doses d'antigènes plus élevées afin de réduire la durée du traitement. C'est le principe de l'immunothérapie rapide, dite RIT (pour Rush ImmunoTherapy). Evidement, en monothérapie, la RIT s'accompagne d'une forte augmentation des réactions systémiques, d'où l'intérêt de la combiner à l'omalizumab.

Thomas Casale et son équipe ont étudié les effets de cette association omalizumab/RIT afin de vérifier si l'ACM peut effectivement diminuer les effets indésirables de l'immunothérapie.

Cette étude, menée en double aveugle contre placebo a montré qu'un traitement préalable par omalizumab débutant 9 semaines avant et se poursuivant pendant toute la durée de la RIT diminue les réactions systémiques dues à l'immunothérapie. Les chocs anaphylactiques ont ainsi chuté de 80% dans le groupe omalizumab par rapport au placebo. De plus, ces moindres effets indésirables permettent aux patients du groupe omalizumab d'être plus observants.

La combinaison de l'omalizumab à l'immunothérapie permet donc de diminuer les effets indésirables liés à cette dernière avec pour conséquence de meilleurs résultats pour l'immunothérapie de par la meilleure observance et la possibilité d'augmenter les doses d'allergènes administrés. De plus son association à l'omalizumab donne accès à l'immunothérapie aux patients ne pouvant la recevoir seule car leur trop grande sensibilité les expose à un risque trop élevé de choc anaphylactique.

La combinaison de l'omalizumab et de l'immunothérapie permet donc de meilleurs résultats pour cette dernière qui est le seul traitement curatif et efficace sur le long terme de l'hypersensibilité de type I.

5.6.4) OMALIZUMAB ET RHINITE ASSOCIÉE À L'ASTHME

Comme nous l'avons vu au chapitre clinique, l'asthme allergique et la RCA partagent la même physiopathologie et sont considérés comme étant deux composants d'une seule maladie inflammatoire médiée par les IgE. Il n'est donc pas surprenant qu'ils soient fréquemment associés. Ainsi, une étude épidémiologique a estimé que 60 à 80% des asthmatiques allergiques souffrent également de rhinite. Cependant ces deux pathologies sont traitées de façon indépendante alors que pourrait s'attendre à trouver une thérapeutique commune [50].

L'étude SOLAR a ainsi recherché si l'omalizumab est efficace chez les sujets atteints à la fois d'asthme et de rhinite allergique perannuelle. Elle est arrivée à la conclusion que cet ACM est bénéfique dans les deux pathologies : il diminue les exacerbations asthmatiques et améliore la qualité de vie des sujets souffrant de PAR par rapport au placebo [30].

Une autre équipe s'est ensuite penchée sur les résultats de l'étude SOLAR afin de savoir si une réponse à l'omalizumab de l'asthme allergique laisse à présager une réponse pour la PAR avec ce traitement. Cette étude a montré que les patients dont la RA répond à l'omalizumab (amélioration de la qualité de vie mesurée grâce au RQLQ) sont ceux qui étaient déjà répondeurs pour l'asthme. Elle a ainsi mis en évidence que les patients dont l'asthme est corrigé par l'omalizumab ont 3,5 fois plus de chances de voir leur rhinite allergique s'améliorer en comparaison aux non répondeurs. On arrive donc à la conclusion qu'une amélioration de l'asthme et de la rhinite allergique concomitante suite à un traitement par omalizumab sont associées [50].

L'omalizumab pourrait donc être un traitement commun à ces deux pathologies fréquemment associées. De plus, le consensus ARIA suggère qu'un traitement approprié de la rhinite allergique permettrait d'optimiser le traitement de l'asthme associé afin d'en diminuer la gravité. Ce traitement approprié pourrait sans doute être l'omalizumab qui pour l'instant, n'est pas autorisé dans le cadre de la rhinite allergique.

5.6.5) CONCLUSION

Différentes études ont donc montré que l'omalizumab exerce son action à tous les niveaux de la réaction allergique en empêchant la libération des médiateurs chimiques contenus dans les granules des mastocytes et des basophiles et en s'opposant à l'inflammation de la muqueuse nasale. Cette efficacité dans la cascade réactionnelle de la réaction allergique est confirmée par les différentes études portant sur les effets cliniques du RhuMab E-25. En effet, toutes arrivent à la même conclusion : il diminue les symptômes de la RCA (qu'elle soit saisonnière ou perannuelle), il diminue le recours aux autres médicaments anti allergiques, notamment les antis histaminiques et améliore la qualité de vie des malades.

L'efficacité clinique de l'omalizumab dans la prévention des symptômes permet de le combiner à l'immunothérapie afin d'obtenir pour celle-ci de meilleurs résultats.

Cependant, à l'arrêt du traitement, l'efficacité de l'omalizumab disparaît et les taux d'IgE reviennent alors à leur valeur initiale [49].

5.7) TOLÉRABILITÉ ET EFFETS INDÉSIRABLES

Depuis le début des travaux sur l'omalizumab, 12 études de phase IIb et III ont été menées : 7 sur l'asthme allergique, 3 sur la RAS, 1 sur la RAP et 1 sur la dermatite atopique. Ceci représente au total 5328 patients qui ont reçu l'omalizumab ou un placebo (10 études) ou ont été inclus dans des groupes contrôles (2 études). Ce nombre s'élève à 7500 patients si l'on ajoute les études de phase I. Chacune d'entre elles, en plus d'avoir étudié l'efficacité de l'omalizumab a observé les effets indésirables (EI) survenant lors des administrations. Le nombre de patients exposés à l'omalizumab (au placebo ou au contrôle) étant important, 2 publications [51] [52] ont regroupé les résultats de ces études sur les effets indésirables. Ils ont ainsi été classés en différents groupes : fréquents, rares, sévères et constantes de laboratoire (tableau 8) [28]. La tolérance du produit sur le long terme, en cas de traitement répétitif, de grossesse et les interactions médicamenteuses ont également été étudiées. Le chapitre qui suit détaille chacun de ces EI ainsi que la tolérabilité du produit.

EI fréquents	Réaction au site d'injection Infections virales Infections des voies respiratoires supérieures Sinusites Pharyngites Céphalées
EI rares	Rash cutané Troubles digestifs Saignements
EI sévères	Cancers Anaphylaxie
Constantes de laboratoire	Chute de l'hémoglobine Thrombocytopénies Chute des leucocytes

Tableau 8 : les différents EI de l'omalizumab, d'après [28]

5.7.1) RÉACTION AU SITE D'INJECTION

Cet EI est le plus fréquent, il apparaît chez 45% des sujets traités par omalizumab et chez 43% des sujets recevant le placebo. Ces réactions cutanées, qui incluent rougeur, chaleur, inflammation, démangeaisons, douleur, induration sont d'intensité faible à modéré [30] et le diamètre de réaction n'excède pas 30 mm [51]. Elles surviennent généralement dans l'heure suivant l'administration et disparaissent dans les 8 jours.

Etant donné que ces réactions apparaissent avec la même fréquence chez les sujets traités et chez les témoins, cet EI ne peut être imputé spécifiquement à l'omalizumab.

5.7.2) VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES, INFECTIONS VIRALES ET CÉPHALÉES

Ces EI sont traités ensemble car ce sont les plus fréquemment observés après les réactions au site d'injection. Ainsi, les patients traités par omalizumab sont couramment atteints d'infections virales (23% d'entre eux), d'infections des voies respiratoires supérieures (environ 20%), de sinusites (16%), de pharyngites (11%) ou de céphalées (15%) [30].

D'autres effets indésirables plus rares (touchant environ 3% des patients) tels que des troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales), de troubles musculo-squelettiques (douleurs dorsales, arthralgie, myalgies) et de la fièvre ont également été observés [51].

Tous ces EI ont cependant été observés avec des fréquences similaires dans les groupes placebo ou contrôle et parfois même avec des fréquences plus faibles dans les groupes recevant l'omalizumab comme le montre le tableau 9. Cet ACM ne semble donc pas responsable de la survenue de ces EI et apparait donc comme étant sans danger d'autant plus que ces EI étaient d'intensité faible à modéré et n'ont pas justifié l'arrêt du traitement [51].

	Toutes études confondues		Etudes contre placebo	
	Omalizumab (3224 sujets)	Contrôle 2010 sujets	Omalizumab 1801 sujets	Placebo 1310 sujets
Infections virales	19,8%	22,6%	23,0%	28,1%
Infections des voies respiratoires supérieures	18,2%	18,7%	19,8%	21,8%
Sinusites	12,8%	15,1%	11,4%	16,1%
Pharyngites	10,3%	9,3%	12,5%	12,3%
Céphalées	17,0%	17,2%	22,7%	24,4%

Tableau 9 : Fréquence des effets indésirables observés dans les groupes omalizumab et témoins, d'après [51]

5.7.3) HYPERSENSIBILITÉ À L'OMALIZUMAB

Très peu de réaction d'hypersensibilité à l'omalizumab ont été rapportées.

Les chocs anaphylactiques sont rares : au cours des études cliniques, seulement 3 patients traités par omalizumab et 1 recevant le placebo en ont développé un soit respectivement 0,09 et 0,06% des patients. Sur les 3 chocs anaphylactiques survenus sous omalizumab, seulement 2 ont été imputés à la molécule dont 1 chez un sujet ayant déjà développé de nombreuses allergies alimentaires et médicamenteuses et donc plus à risque [51]. Une étude post commercialisation sur la sécurité clinique de l'omalizumab menée aux Etats-Unis du 01/06/2003 au 31/12/2006 a rapporté que la fréquence des chocs anaphylactiques était en fait plus élevée et pouvait atteindre 0,2% des patients traités. Ces chocs survenant en moyenne dans les 90 à 120 minutes qui suivent l'administration, il

semble utile de garder les patients en observation durant ce laps de temps après l'injection [28]. Devant la plus grande fréquence de ces chocs anaphylactiques, un intérêt a été porté à l'éducation des patients recevant de l'omalizumab afin de leur apprendre à reconnaître les signes de l'anaphylaxie et à s'injecter de l'épinephrine si besoin est [52].

Aucun syndrome de maladie sérique n'a été observé durant les études cliniques, ni chez les patients traités ni dans les groupes témoins. Aucune pathologie due aux complexes immuns IgE/anti IgE [28] ainsi qu'aucun anticorps anti omalizumab [52] n'ont été détectés chez les patients ayant reçu l'anti IgE.

Des rashes cutanés avec prurit sont survenus chez 6,9% des patients traités contre 5,4 % dans les groupes témoins [52]. 1,2% des patients recevant le RhuMab E-25 (39/3224) ont développé un urticaire dont 20 de formes légères, 18 modérés et 1 sévère contre 1,1% chez les sujets témoins (24/2015 dont 11 formes légères, 12 modérés et 1 sévère).

Les crises d'urticaire sont donc survenues avec des fréquences et une sévérité identique dans les groupes traités et témoins. Ceci, ajouté à la non apparition d'anticorps anti omalizumab, de maladie sérique ainsi qu'à la faible fréquence de survenue de chocs anaphylactiques permet de conclure que l'omalizumab n'entraîne pas de réponse immunitaire chez les sujets auxquels il est administré.

5.7.4) INFECTIONS HELMINTHIQUES [52]

Les IgE ont un rôle physiologique de défense antiparasitaire de par la libération des médiateurs cationiques des éosinophiles qu'elles induisent. Ainsi il semble logique de penser que la diminution du taux d'IgE sériques libres par l'omalizumab expose les sujets le recevant à un risque plus élevé d'infection helminthique.

Cependant, dans toutes les études étudiant l'efficacité de l'omalizumab contre placebo, les infections parasitaires étaient rares dans les 2 groupes : 0,19% dans le groupe recevant l'anti IgE contre 0,16% dans les groupes placebo.

Une étude randomisée menée en double aveugle contre placebo a étudié cet EI sur 137 patients présentant un risque élevé d'infection helminthique. 50% des sujets recevant l'omalizumab ont été parasités contre 41% des individus placebo, ce qui ne représente qu'une augmentation modérée et non statistiquement significative. Cette étude est ainsi arrivée à la conclusion que l'omalizumab est bien toléré et qu'il peut être administré sans danger chez des sujets avec un fort risque d'infection parasitaire mais qu'une faible augmentation de ce risque est cependant à craindre. De plus, les sujets parasités répondaient bien au traitement anti parasitaire.

Ainsi, l'omalizumab n'augmente pas le risque de développer une infection helminthique, sauf chez les sujets présentant un fort risque mais cette augmentation n'est que modérée.

5.7.5) CANCERS

Bien qu'aucun lien n'ait été établi entre IgE et survenue de tumeurs, ces immunoglobulines auraient, selon certaines hypothèses, un rôle dans la prévention de certains cancers car elles seraient capables d'identifier et de rejeter les clones de tumeurs malignes [28]. Rien de tout cela n'a été pour l'instant été prouvé, mais si on suit cette logique, l'omalizumab en diminuant les IgE sériques libres expose donc les sujets le recevant à un plus grand risque de cancers.

35 études de phase I, II et III ont analysé le risque de survenue de tumeurs malignes chez les patients traités par omalizumab pour diverses indications [52]. 25 cas ont été rapportés chez les 5015 sujets recevant l'anti IgE soit 0,5% ainsi que 5 cas chez les 2854 individus témoins, soit 0,18% [52].

A l'exception d'un cas de lymphome non Hodgkinien, toutes les tumeurs étaient solides [51]. Leurs localisations étaient variées : certains types de cancers n'ont été observés que chez un seul patient, qui sont les cancers de la parotide, de la thyroïde, du pancréas, de la vessie, colorectal et le lymphome. Les tumeurs observées en plus grand nombre sont aussi les plus fréquemment rencontrées dans la population générale : sein (5 cas), peau (11 cas) et prostate (2 cas) [30].

Ces tumeurs ont été diagnostiquées tôt, au maximum dans les 2 ans suivant le début des études. Dans la plus grande majorité des cas (80% tumeurs diagnostiquées chez les sujets omalizumab et 100% des tumeurs détectées chez les sujets témoins), le diagnostic a été posé dans l'année qui a suivi le début du traitement, alors que l'exposition à l'omalizumab était encore faible [52]. De plus, l'incidence de survenue des tumeurs malignes lors de ces études est comparable à celle de la population générale, cette comparaison ayant été faite à l'aide de la base de données du SEER [51].

Devant la courte durée d'exposition à l'omalizumab lors du diagnostic de tumeur maligne, la diversité des types cellulaires et de leurs localisations et de l'incidence de survenue identique à la population générale, un lien de cause à effet entre l'administration d'omalizumab et le développement de cancers semble peu probable. Les tumeurs diagnostiquées étaient très certainement déjà présentes avant le début des études, ce qui est avéré pour 4 d'entre elles [52]. Cependant, devant le faible nombre de cas observés, la courte durée des études cliniques, bien inférieure à la durée de développement d'une tumeur, ces résultats sont à interpréter avec précaution, un plus long suivi des participants à ces études serait à envisager [52].

5.7.6) CONSTANTES DE LABORATOIRE

Les analyses de laboratoire menées durant les différentes études sur l'omalizumab n'ont montré aucun effet délétère de cet ACM sur les valeurs de l'hématocrite, de l'hémoglobine et du taux de leucocytes, aucune différence n'ayant été observée entre les groupes traités et les témoins [51].

Ces études n'ont montré aucune perturbation du fonctionnement hépatique et rénal, l'omalizumab apparaît donc comme agent non hépatotoxique et non néphrotoxique. Cependant, aucun essai clinique n'ayant été réalisé chez des sujets insuffisants hépatiques ou rénaux, il conviendra d'administrer avec prudence le RhuMab E-25 chez ces patients [52] [53].

Lors des études menées sur des singes, des doses élevées d'omalizumab (largement supérieures à celles recommandées chez l'Homme) ont induit des thrombocytopénies. Le taux de plaquettes a donc été attentivement étudié lors des études cliniques menées chez l'Homme. Aucune baisse significative n'a été observée dans les groupes recevant l'omalizumab. Quelques cas de thrombocytopénies ont été observés aussi bien dans les groupes traités que témoins mais ils étaient rares et transitoires et aucun n'a pu être imputé à l'anti IgE [30].

Ainsi, l'omalizumab ne semble pas perturber les constantes biologiques.

5.7.7) GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse et allaitement étaient deux critères de non inclusion aux études cliniques. Cependant 47 grossesses ont été rapportées au cours de ces études. 27 d'entre elles ont été directement exposées à l'omalizumab et 18 patientes enceintes faisaient partie d'un groupe placebo. Les 2 femmes restantes ne faisaient pas partie des études, ce sont leurs conjoints qui ont été exposés à l'anti IgE. Les femmes enceintes ont été immédiatement exclues des études et l'évolution de leurs grossesses est présentée dans le tableau 10 [52].

	Exposition à l'omalizumab (27)	Exposition au placebo (18)	Conjoint exposé à l'omalizumab (2)
Evolution normale	17 (63%)	8 (44%)	2 (100%)
Avortement spontané	6 (22%)	6 (33%)	
IVG	4 (15%)	1 (6%)	
Perdues de vue		3 (17%)	

Tableau 10 : Evolution des grossesses exposées à l'omalizumab en comparaison à celles exposées au placebo, d'après [52]

A la vue de ces résultats, on peut conclure que l'omalizumab n'entraîne pas d'avortement spontané, le taux de grossesses menées à terme étant supérieur chez les patientes y ayant été exposées.

Cependant, devant le manque d'études spécifiques sur l'utilisation du RhuMab E-25 pendant la grossesse, son utilisation au cours de celle-ci n'est pas recommandée.

En ce qui concerne l'allaitement, le passage ou non de l'omalizumab dans le lait maternel n'est pas connu, en revanche, il est retrouvé dans le lait des primates non humains, l'allaitement au cours d'un traitement par cet ACM est donc à déconseiller [53].

5.7.8) INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'omalizumab ne se fixant pas aux protéines plasmatiques et ses mécanismes d'élimination ne faisant intervenir ni le cytochrome P450 ni les pompes à efflux, le risque d'interaction médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique est faible [52].

De par sa grande spécificité, l'omalizumab ne se lie qu'aux IgE, ce qui rend le risque d'interaction pharmacodynamique faible encore une fois. De plus, au cours des études cliniques, cet ACM a souvent été administré en association avec des antis histaminiques par voie orale, des $\beta 2$ agonistes et des glucocorticoïdes inhalés sans qu'aucune interaction médicamenteuse n'ait été rapportée.

5.7.9) RETRAITEMENT ET TOLÉRABILITÉ À LONG TERME

Nous avons vu précédemment que l'omalizumab n'était immunogène dans aucune des études dont il a fait l'objet. Mais dans toutes ces études, les participants n'ont été traités que durant quelques semaines consécutives avec cette molécule et il est tout à fait possible qu'une réaction immunologique survienne lors d'administrations ultérieures.

Afin de tester l'éventuelle immunogénicité de l'omalizumab lors de retraitements, 287 patients ayant déjà reçu de l'omalizumab lors de l'étude de Casale (§ 5.6.1.2) ont été retraités avec l'omalizumab 9 mois après la fin de l'étude initiale, lors de la saison pollinique suivante. Tous ont reçu 300mg d'omalizumab toutes les 3 ou 4 semaines selon leur taux d'IgE initial [51].

Lors de ce retraitement, aucun cas d'anaphylaxie ni de syndrome de maladie sérique ni anti corps anti omalizumab n'ont été détectés, un second traitement par le RhuMab E-25 n'est donc pas plus immunogène que le premier. De plus, la fréquence des EI était identique chez les sujets retraités et chez ceux ayant reçu 300mg d'omalizumab lors de l'étude initiale : dans chacun de ces deux groupes, 47% des participants se sont plaints d'EI, ces effets rapportés étant les mêmes et apparaissent avec une même fréquence (tableau 11) [51].

	Premier traitement	Retraitement
Céphalées	12%	11%
Infections des voies respiratoires supérieures	6%	9%
Infections virales	5%	6%
Sinusites	2%	4%

Tableau 11 : Comparaison des EI lors d'un traitement initial et d'un retraitement par omalizumab

Deux études menées contre placebo incluant des adultes et des adolescents (plus de 12 ans) ont quant à elles étudié les risques de l'administration d'omalizumab sur le long terme (1 an). Pour chacune d'entre elles, les EI apparus tout au long de ces 12 mois d'étude étaient identiques dans les groupes omalizumab et dans les groupes témoins, ce qui montre l'innocuité de l'omalizumab sur le long terme [51].

Ainsi un deuxième traitement par omalizumab apparaît donc comme étant aussi bien toléré que le premier en matière d'immunogénicité et d'EI et cette molécule semble bien tolérée lors de traitements prolongés, cette donnée se limitant cependant à un traitement d'un an.

5.7.10) CONCLUSION

L'omalizumab est donc bien toléré, à court terme comme à long terme, lors de traitement initiaux aussi bien que lors de retraitements. Les EI apparus lors des études cliniques sont survenus avec des fréquences identiques dans les groupes traités et dans les groupes témoins si bien qu'aucun n'a pu être imputé à l'omalizumab. De plus tous ces EI étaient d'intensité faible à modérée et se sont résolus sans traitement et n'ont pas nécessité d'arrêt du traitement. Ainsi, seulement 1,3% des patients traités par l'anti IgE et 1,5% des patients témoins ont quitté les études cliniques pour cause d'EI.

L'omalizumab ne perturbe pas non plus les constantes biologiques. En ce qui concerne le développement de tumeurs malignes, toutes celles diagnostiquées lors des études sur l'omalizumab semblaient être présente avant l'instauration du traitement mais de plus longues recherches seraient à mener.

5.8) LE COÛT DU TRAITEMENT ET SES CONSÉQUENCES

Nous avons vu précédemment que l'omalizumab a fait preuve de son efficacité dans le traitement de la RCA. Cependant, de par son mode de production, il présente l'inconvénient d'être très onéreux ce qui rend le rapport coût/efficacité plutôt défavorable à son utilisation. Ainsi la spécialité Xolair® est en France un médicament d'exception, à prescription initiale hospitalière avec renouvellement autorisé seulement aux spécialistes en pneumologie et réservée au traitement de l'asthme persistant modéré à sévère ne répondant pas aux autres traitements [53].

Etant donné que le RhuMab E-25 n'est pour l'instant pas commercialisé dans le traitement de la RCA, le rapport coût/efficacité n'a pas encore pu être établi pour cette pathologie et les seules données disponibles à ce sujet sont celles de l'asthme allergique. Une seule étude menée par Brown et son équipe a trouvé un bon rapport coût/efficacité allant en faveur de l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique [54]. Cependant, cette étude était biaisée car elle s'est limitée aux sujets bons répondants à l'anti IgE et les résultats ne sont donc pas des plus exacts.

Ann C. Wu et son équipe ont établi ce rapport à l'aide du QALY qui est une mesure de l'utilité médicale qui correspond à une année de vie gagnée, telle que la perçoivent les patients. Un QALY de 1 correspondant à une année en bonne santé [55]. Ainsi, cette étude, en se basant sur une posologie égale à 0,016 mg/kg/IgE [UI/mL]/mois et sur le prix de revient d'un flacon contenant 150mg de principe actif à 528 \$ a évalué ce rapport coût/efficacité à 821 000 \$/QALY gagné. Ceci est défavorable à l'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique. En effet, même si il n'existe pas de seuil pour ce rapport, sa valeur moyenne, pour tout autre traitement (asthme ou

autre) n'est que se 93 500 \$/QALY gagné en 2002 aux Etats-Unis [56]. C'est pour cette raison que l'omalizumab est réservé aux sujets souffrant d'asthme sévère non contrôlé par toute autre thérapie.

Une autre étude menée par Oba et son équipe a également évalué contre placebo le rapport coût/efficacité de l'omalizumab dans le traitement de l'asthme allergique. Ils ont montré qu'il diminue les hospitalisations liées à l'asthme de 86%, 0,39/100 patients années ayant été hospitalisés dans le groupe omalizumab contre 2,77/100 patients années dans le groupe placebo. L'anti IgE fait également chuter de 61% le nombre de visites aux urgences. Sachant que le coût moyen d'une hospitalisation pour asthme aux Etats-Unis est d'environ 3690\$ (il s'agit d'un des principaux postes de dépenses de la pathologie), l'omalizumab permet de réaliser des économies à ce niveau. Ainsi, cette étude a conclut que le rapport coût/efficacité du RhuMab E-25 est défavorable à son utilisation si il est donné à une trop large population. En revanche il y est favorable si il est réservé aux non fumeurs présentant un asthme sévère non contrôlé par tout autre médication et étant hospitalisé au moins 5 fois ou au moins 20 jours par an, ou alors se rendant au moins 7 fois par mois aux urgences [57]. Cependant, ces indications ne peuvent pas s'appliquer à la RCA car contrairement à l'asthme, c'est une pathologie qui n'engendre que très peu d'hospitalisations.

En France, un flacon de Xolair® contenant 150mg d'omalizumab est facturé 430,99€ à la sécurité sociale [53]. Sachant qu'un traitement par cette molécule requiert en moyenne 2 flacons par mois voire même jusqu'à 5 flacons par mois à la posologie maximale, l'utilisation de l'omalizumab revient entre 10 343 € à 25 860 €/an/individu (tableau 12) rien que pour ce médicament. En effet, ces chiffres ne tiennent pas compte des analyses sanguines nécessaires à la détermination du taux sérique d'IgE, des honoraires des prescripteurs et des infirmiers pour les sujets qui ne sauraient pas s'auto administrer le produit.

Quantité d'omalizumab par mois (mg)	Coût annuel du médicament (€)
150	5172
300	10 343
450	15 515
600	20 687
750	25 860

Tableau 12 : Coût annuel par individu du traitement par omalizumab en France

Ces chiffres sont très élevés comparés à un traitement quotidien par anti histaminique par voie orale associé à des corticoïdes par voie nasale et un collyre au cromoglycate de sodium dont le coût annuel est d'environ 325 € par individu [53].

De plus, l'omalizumab n'est pas un traitement curatif de la RCA et son efficacité disparaît avec l'arrêt de son administration, ainsi un sujet souffrant de RAI devra être traité durant toute la saison de l'allergène et ce tous les ans, tandis qu'un sujet souffrant de RAP devra être traité en continu. Nous avons vu dans le chapitre épidémiologie que la prévalence de la RCA en France est à l'heure actuelle d'environ 30%. Il est donc impossible de traiter tous les malades avec l'omalizumab en raison des

coûts financiers beaucoup trop importants que cela engendrerait car il serait bien utopique de penser que la santé n'a pas de prix. Ainsi, comme pour l'asthme allergique, l'omalizumab serait réservé aux sujets atteints de RCA sévère ne répondant à aucun autre traitement.

Cependant, même si un traitement par omalizumab augmente fortement les coûts directs de la RCA, on peut dire, au vu de son efficacité qu'il permet de diminuer les coûts indirects de cette pathologie. L'étude de Casale sur l'efficacité de l'omalizumab a d'ailleurs démontré que le nombre de jours d'école ou de travail manqués était 75 % inférieur chez les sujets traités par omalizumab que chez ceux recevant le placebo [44]. Mais il n'est absolument pas certain que la diminution des coûts indirects compense la forte augmentation des coûts directs de la RCA induits par le traitement anti IgE.

Pour arriver à un bon rapport coût/efficacité permettant de traiter plus de sujets, l'étude de Wu [56] estime que le coût mensuel d'un traitement par omalizumab doit être inférieur à 200 \$ soit, en fonction de la posologie, 4 à 10 fois moins cher que ce qu'il est actuellement. Une diminution de ce coût semble possible en diminuant le coût de production des ACM (en augmentant le rendement de production) et en augmentant leur affinité afin de diminuer les posologies (cf § 4 : généralités sur les ACM). Il est également possible de changer les schémas posologiques, les actuels entraînant un énorme gâchis de produit, ce qui est aberrant compte tenu de son coût élevé (cf § 5.5 : posologies).

CONCLUSION

L'omalizumab semble donc apporter un réel progrès dans le traitement de la RCA, progrès qui était attendu devant la forte augmentation de la prévalence de cette pathologie. Grâce à son mode d'action multiple, il est pour l'instant le seul traitement qui agisse à différents niveaux de la réaction immunologique et qui soit capable d'interrompre cette cascade réactionnelle, et ce avant la libération des médiateurs chimiques des mastocytes et des basophiles. En effet, il diminue en les complexant, le taux d'IgE sériques libres capables de se lier à leurs récepteurs d'où la moindre dégranulation des cellules effectrices. La chute du taux d'IgE sériques libres entraîne également une diminution du nombre de récepteurs pour les IgE présents à la surface des cellules. Enfin, il inhibe la présentation de l'allergène aux LTh0 qui est une des premières étapes de la réaction immunologique. De plus, les complexes omalizumab/IgE, à la différence d'autres complexes immuns, loin d'être néfastes sont des inhibiteurs compétitifs de la liaison des IgE à leurs récepteurs, ce qui renforce encore l'action de l'ACM.

L'omalizumab a, au travers de diverses études cliniques apporté la preuve de son efficacité dans le traitement de la RCA : il en diminue les symptômes ainsi que le recours aux autres médicaments (antis histamines surtout) et améliore la qualité de vie des malades, fortement altérée par cette pathologie. Il diminue aussi l'inflammation allergique persistante suivant la réaction allergique immédiate. Il permet également, lorsqu'on le combine à l'immunothérapie d'améliorer les résultats de cette celle-ci qui est à l'heure actuelle le seul traitement curatif et efficace sur le long terme de l'hypersensibilité de type I. cependant, l'omalizumab n'est pas un traitement curatif de la RCA et son efficacité disparaît avec l'arrêt des administrations, ce qui oblige à traiter fréquemment les malades (en continu pour une RAP et durant toute la saison allergénique pour une RAI).

L'omalizumab présente l'avantage d'être efficace tout en étant bien toléré par l'organisme que ce soit lors d'un traitement initial, de retraitements ultérieurs ou d'un traitement sur le long terme. Les seuls effets indésirables observés sont apparus avec la même fréquence et la même intensité chez les sujets témoins et n'ont donc pas pu être incriminés à la molécule. De plus, ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée, se sont résolus sans traitement et n'ont pas justifié l'arrêt de la thérapie anti IgE. Une réserve est toutefois émise sur le risque carcinogène de l'omalizumab qui bien qu'il semble faible et devra être confirmé par de plus longues études. A cause du manque d'études spécifiques à ce sujet, son utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement est déconseillée.

L'omalizumab présente l'inconvénient d'être très onéreux ce obligera certainement (comme pour l'asthme) à restreindre son accès aux patients souffrant de RCA sévère non contrôlée par d'autres thérapies, d'autant plus que des administrations fréquentes sont nécessaires afin de maintenir son efficacité.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] Pearlman DS; Pathophysiology of the inflammatory response
J Allergy Clin Immunol.1995; 104:S132-137
- [2] Baraniuk JN, Pathogenesis of allergic rhinitis
J Allergy Clin Immunol. 1997;99:S763-772
- [3] Romagnani S, Immunologic influences on allergy and the TH1/TH2 balance
J Allergy Clin Immunol. 2004;113:395-400
- [4] Broide DH, Molecular and cellular mechanisms of allergic disease
J Allergy Clin Immunol. 2001;108:S65-71
- [5] Molina C, L'allergie à l'aube du troisième millénaire
Montrouge : John Libbey Eurotext, 1995. 204 p.
- [6] David B, Mieux comprendre les maladies allergiques
Paris : Elsevier, 2003. 240 p.
- [7] Vervoelet D, Histoire naturelle de l'allergie respiratoire,
Paris : phase 5, 2005. 87 p.
- [8] Holgate S.T, Church Martin K, Allergologie
Bruxelles : De boeck-université 1995. 322 p.
- [9] Owen CE, Immunoglobulin E : Role in asthma and allergic disease : lessons from the clinic,
Pharmacol Ther. 2007;113:121-33
- [10] Dykewicz MS, Rhinitis and sinusitis
J Allergy Clin Immunol. 2003;111:S520-529
- [11] Demoly P, Bousquet J, La rhinite allergique
John Libbey Eurotext, Paris, 2002, 148 p.
- [12] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization,
Allergic Rhinitis and its impact on Asthma
J Allergy Clin Immunol. 2001;108 : 147-334
- [13] Ono SJ, Abelson MB, Allergic conjunctivitis : Update on pathophysiology and prospects for future
treatment
J Allergy Clin Immunol. 2005;115:118-22
- [14] Grossman J, One airway, one disease
Chest. 1997;111:S11-16

- [15] Beasley R. and The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee, Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC
Lancet. 1998;351:1225-32
- [16] Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, Gehano P, Klossek JM, Le Gal M, Allaf B, Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care
J Allergy Clin Immunol. 2006; 117:158-62
- [17] Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, Davies MJ, The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance
J Allergy Clin Immunol. 2004; 114:S139-S145
- [18] Duke University School of medicine : www.davidwitsellmd.com/ [en ligne], consulté le 20/02/2010
- [19] Juniper EF, Rohrbaugh T, Meltzer EO, A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic Rhinoconjunctivitis
J Allergy Clin Immunol. 2003; 111:484-490
- [20] Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C, A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States
J Allergy Clin Immunol. 1997;99:22-27
- [21] Bellet D, Dangles-Marie V, Anticorps humanisés en thérapeutique
Med.Sci,2005 ; 21 : 1054-1062
- [22] Desgranges C. Anticorps monoclonaux et thérapeutiques
Pathologie biologie, 2004 ; 52 : 351-64
- [23] Beck A, Teillaud JL, Watier H, Anticorps monoclonaux en thérapeutique
Med.Sci,2009 ;25 :995-1196
- [24] Maurion O. Les anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : de la conception aux indications. Exemple du cetuximab, agent de thérapie ciblée en oncologie
Thèse d'exercice, pharmacie : Nancy 1 : 2006 ;119p.
- [25] Wikipedia http://fr.wikipedia.org/wiki/Anticorps_monoclonal [en ligne], consulté le 19/01/2010
- [26] OCP : http://clikadoc.ocp.fr/ck_web/simple_search.xml# [en ligne], consulté le 12/02/2010
- [27] Taramcaraz P, Hauser C. L'omalizumab : un nouvel anti IgE pour le traitement de l'asthme sévère ; Forum Med Suisse, 2008;8:191-195
- [28] Dodig S, Richter D, Cepelak I, Benko B. Anti-IgE therapy with omalizumab in asthma and allergic rhinitis
Acta pharmaceutica, 2005;55:123-138

- [29] Presta L, Shields R, O'Connell L, Lahr S, Porter J, Gorman C, Jardieu P. The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor
J Biol Chem. 1994;269:26368-26373
- [30] Belliveau PP, Omalizumab: A monoclonal anti-IgE antibody
MedGenMed. 2005;7:27
- [31] Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter J, Gorman C, Fendly M, Jardieu P.
Humanization of an antibody directed against IgE. J immunol. 1993;151:2623-2632
- [32] Hayashi N, Tsukamoto Y, Sallas WM, Lowe PJ, A mechanism-based binding model for the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of omalizumab,
Br. J. Clin. Pharmacol, 2007 May; 63: 548–561
- [33] Verbruggen K, Van Cauwenberge P, Bachert C, Anti IgE for the treatment of allergic rhinitis and eventually nasal polyps ?
Int Arch Allergy Immunol. 2009;148:87-98
- [34] Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, Dockhorn RJ, Reimann J, Su JQ, Fick RB Jr, Adelman DC, Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis
J Allergy Clin Immunol. 1997;100:110-121
- [35] Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ, Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE
Biochemistry, 1995;33:635-642
- [36] Lin H, Boesel KM, Griffith DT, Prussin C, Foster B, Romero FA, Townley R, Casale TB, Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils
J Allergy Clin Immunol. 2004 ; 113: 297-302
- [37] Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S, Omalizumab induced reductions in mast cell FcεI expression and function
J Allergy Clin Immunol. 2004;114:527-530
- [38] Chang TW, Shiung YY, Anti-IgE as a mast cell-stabilizing therapeutic agent
J Allergy Clin Immunol. 2006;117:1203-1212
- [39] Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB, Omalizumab downregulates dendritic cell FcεRI expression
J Allergy Clin Immunol. 2003;11:1147-1154

- [40] Seshi S, Roller PP, Willette-Brown J, Kinet JP, A conformational rearrangement upon binding of IgE to its high affinity receptor
J Biol Chem, 1996;271:19256-19263
- [41] Rambasek T, Kavuru MS, Omalizumab dosing via the recommended card versus use of the published formula
J Allergy Clin Immunol. 2006;117:708-709
- [42] Rambasek TE, Lang DM, Kavuru MS, Omalizumab : Where does it fit into current asthma management ?
Clevel. Clin. J. Med. 2004;71:251-261
- [43] Ädelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, Byrne A, Champain K, Thirlwell J, Cioppa GD, Sandström T, Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis
J Allergy Clin Immunol. 2000;106:253-259
- [44] Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, McAlary M, Fowler-Taylor A, Racine A, Gupta N, Fick R, Della Cioppa G; Omalizumab Seasonal Allergic Rhinitis Trial Group. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis, a randomized controlled trial
JAMA. 2001;286:2956-2967
- [45] Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, Shen H, Fox H, Omalizumab, an anti-IgE antibody in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis
Ann Allergy Asthma Immunol. 2003;91:160-167
- [46] Hanf G, Noga O, O'Connor A, Kunkel G, Omalizumab inhibits challenge-induced nasal response,
Eur Respir J, 2004;23:414-418
- [47] Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, Gustafsson H, Sandström T, Rak S, The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation
J Allergy Clin Immunol. 2002;110:68-71
- [48] Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, Mokhtarani M, Seyfert-Margolis V, Asare A, Bateman K, Deniz Y; Immune Tolerance Network Group, Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis
J Allergy Clin Immunol. 2006;117:134-140
- [49] Corren J, Shapiro G, Reimann J, Deniz Y, Wong D, Adelman D, Togias A, Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy
J Allergy Clin Immunol. 2008;121:506-511

- [50] Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G, Omalizumab therapy : patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis
Allergy, 2009;64:81-84
- [51] Deniz YM, Gupta N, Safety and tolerability of omalizumab (Xolair), a recombinant humanized monoclonal anti-IgE antibody
Clin Rev Allergy Immunol. 2005;29:31-48
- [52] Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P, Safety and tolerability of omalizumab
Clin. Exp. Allergy rev. 2009;39:788-97
- [53] Dictionnaire Vidal, Paris : OVP c2010, 2010, 86ème édition,
- [54] Brown R, Turk F, Dale P, Bousquet J, Cost-effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma
Allergy, 2007;62:149-53
- [55] Wikipedia : <http://fr.wikipedia.org/wiki/QALY>, consulté le 27/04/2010
- [56] Wu AC, Paltiel AD, Kuntz KM, Weiss ST, Fuhlbrigge AL, Cost-effectiveness of omalizumab in adults with severe asthma: results from the Asthma Policy Model
J Allergy Clin Immunol. 2007;120:1146-52
- [57] Oba YO, Salzman GA, Cost effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate to severe allergic asthma
J Allergy Clin Immunol. 2004;114:265-269

ANNEXE : RQLQ

Adult Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire

We would like you to think of ways in which your nose/eye symptoms trouble you in your life. We are particularly interested in activities that you do but which are limited by your nose/eye symptoms. You may be limited because you do these activities less often, or less well, or because they are less enjoyable. These should be activities which you do frequently and which are important in your day-to-day life. These should also be activities that you intend to do regularly throughout the study.

Here is a list of activities in which some people with nose/eye symptoms are limited. We hope that this will help you to identify the 3 most important activities in which you have been limited **by your nose/eyes symptoms** during the last week.

- | | |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1. BICYCLING | 16. SINGING |
| 2. READING | 17. DOING REGULAR SOCIAL ACTIVITIES |
| 3. SHOPPING | 18. HAVING SEXUAL RELATIONS |
| 4. DOING HOME MAINTENANCE | 19. TENNIS |
| 5. DOING YOUR HOMEWORK | 20. TALKING |
| 6. GARDENING | 21. EATING |
| 7. WATCHING TV | 22. VACUUMING |
| 8. EXERCISING OR WORKING OUT | 23. VISITING FRIENDS OR RELATIVES |
| 9. GOLF | 24. GOING FOR A WALK |
| 10. USING A COMPUTER | 25. WALKING THE DOG |
| 11. MOWING THE LAWN | 26. OUTDOOR ACTIVITIES |
| 12. PLAYING WITH PETS | 27. CARRYING OUT YOUR ACTIVITIES AT WORK |
| 13. PLAYING WITH CHILDREN OR
GRANDCHILDREN | 28. SITTING OUTDOORS |
| 14. PLAYING SPORTS | |
| 15. DRIVING | 29. TAKING CHILDREN TO THE PARK |

Write your 3 activities on the next page.

ACTIVITIES

Please write your 3 most important activities on the lines below and then tell us how much you have been troubled by your nose/eye symptoms in each activity during the last week by making an X in the box with the appropriate rating.

How troubled have you been by each of these activities during the last week as a result of your nose/eye symptoms?

Activities	Not Troubled	Hardly Troubled At All	Somewhat Troubled	Moderately Troubled	Quite A Bit Troubled	Very Troubled	Extremely Troubled	Activity Not Done
	0	1	2	3	4	5	6	9
1.								
2.								
3.								

SLEEP

How troubled have you been by each of these sleep problems during the last week as a result of your nose/eye symptoms?

	Not Troubled	Hardly Troubled At All	Somewhat Troubled	Moderately Troubled	Quite A Bit Troubled	Very Troubled	Extremely Troubled
	0	1	2	3	4	5	6
4. Difficulty getting to sleep							
5. Wake up during the night							
6. Lack of a good night's sleep							

Duke Department of Surgery | Division of Otolaryngology—Head and Neck Surgery

NON-NOSE/EYE SYMPTOMS

How troubled have you been by these problems during the last week as a result of your nose/eye symptoms?

	Not Troubled	Hardly Troubled At All	Somewhat Troubled	Moderately Troubled	Quite A Bit Troubled	Very Troubled	Extremely Troubled
	0	1	2	3	4	5	6
7. Fatigue							
8. Thirst							
9. Reduced Productivity							
10. Tiredness							
11. Poor Concentration							
12. Headache							
13. Worn Out							

PRACTICAL PROBLEMS

How troubled have you been by each of these problems during the last week as a result of your nose/eye symptoms?

	Not Troubled	Hardly Troubled At All	Somewhat Troubled	Moderately Troubled	Quite A Bit Troubled	Very Troubled	Extremely Troubled
	0	1	2	3	4	5	6
14. Inconvenience of having to carry tissues or handkerchief							
15. Need to rub nose/eyes							
16. Need to blow nose repeatedly							

Duke Department of Surgery | Division of Otolaryngology—Head and Neck Surgery

NASAL SYMPTOMS

How troubled have you been by each of these symptoms during the last week?

	Not Troubled	Hardly Troubled At All	Somewhat Troubled	Moderately Troubled	Quite A Bit Troubled	Very Troubled	Extremely Troubled
	0	1	2	3	4	5	6
17. Stuffy/blocked							
18. Runny							
19. Sneezing							
20. Post nasal drip							

EYE SYMPTOMS

How troubled have you been by each of these symptoms during the last week?

	Not Troubled	Hardly Troubled At All	Somewhat Troubled	Moderately Troubled	Quite A Bit Troubled	Very Troubled	Extremely Troubled
	0	1	2	3	4	5	6
21. Itchy eyes							
22. Watery eyes							
23. Sore eyes							
24. Swollen eyes							

EMOTIONAL

How often during the last week have you been troubled by these emotions as a result of your nose/eye symptoms?

	None of the Time	Hardly Any Time at All	A Small Part of the Time	Some of the Time	A Good Part of the Time	Most of the Time	All of the Time
	0	1	2	3	4	5	6
25. Frustrated							
26. Impatient or restless							
27. Irritable							
28. Embarrassed by your symptoms							

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 23 juin 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par PARRANG Amélie

Sujet : L'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la
rhinoconjonctivite allergiqueJury :

Président : STEPHANE GIBAUD, Maître de conférences

Directeur : GILBERT FAURE, Professeur des universités,
praticien hospitalier

GABRIEL TROCKLE, Maître de conférences

Juges : ARNAUD MASSON, Spécialiste en médecine
générale, chargé d'enseignement de médecine générale
à la Faculté de Médecine de Nancy

Vu,

Nancy, le

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse

M. GIBAUD

M. FAURE

R. Gabriel TROCKLE

Vu et approuvé,

Nancy, le 28 MAI 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,Le Vice Doyen
K. Z. (eun)

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 4. 06. 2010.

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,C. C. (eun)
C. C. (eun)

N° d'enregistrement : 3326.

N° d'identification :

TITRE

L'utilisation de l'omalizumab dans le traitement de la rhinoconjonctivite allergique

Thèse soutenue le 23 juin 2010

Par Amélie PARRANG

RESUME :

La rhinoconjonctivite allergique est une manifestation de l'hypersensibilité de type I à différents allergènes aéroportés (dits pneumallergènes) tels que les pollens, les acariens ou les phanères d'animaux domestiques. Elle est le résultat d'une cascade réactionnelle complexe médiée par les IgE qui aboutit à la libération par les mastocytes, basophiles et éosinophiles des différents médiateurs chimiques responsables des symptômes. Cette pathologie, qui altère fortement la qualité de vie a vu sa prévalence fortement augmenter au cours de ces dernières décennies jusqu'à atteindre en France 30% de la population en moyenne. Face à cette augmentation, de nouveaux traitements plus efficaces que ceux disponibles actuellement sont devenus nécessaires, parmi lesquels un anticorps monoclonal, l'omalizumab semble prometteur. Déjà commercialisé dans le traitement de l'asthme allergique sous le nom de Xolair®, il est le premier et pour l'instant le seul représentant d'une nouvelle classe thérapeutique : les antis IgE. Son mode d'action est pour l'instant unique : il complexe ces immunoglobulines, empêchant de ce fait leur action, ce qui lui permet d'agir à différents niveaux de la réaction immunologique. Ainsi, il est le premier traitement de l'hypersensibilité de type I à agir en amont de la dégranulation des mastocytes et des basophiles en inhibant la libération de leurs médiateurs chimiques. Il est également le seul traitement à interrompre la cascade de la réaction allergique. Différentes études cliniques menées à son sujet ont apporté la preuve de son efficacité tant en matière d'amélioration des symptômes, que dans la diminution du recours aux autres médicaments ainsi que dans l'amélioration de la qualité de vie. Ces études ont également montré que l'omalizumab est bien toléré par l'organisme. Il présente cependant l'inconvénient d'être très onéreux ce qui pourrait très certainement limiter son indication au traitement de la rhinoconjonctivite allergique sévère non contrôlée par toute autre thérapie.

MOTS CLES : Omalizumab, anticorps monoclonal, IgE, allergie, rhinite, conjonctivite, symptômes, qualité de vie, efficacité, effet indésirable

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Gilbert FAURE	Relations hôte-environnements : reconnaissance et modulation immunitaires face aux microorganismes commensaux (RHE) EA 4369	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie	

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle