



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx–xxx

Article original

Effet de l'omalizumab dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique : à propos de 10 patients asthmatiques

Effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis in 10 asthmatic patients

L. Melscoet*, N. Khayath, F. de Blay

Service de Pneumologie, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'hôpital, 67000 Strasbourg, France

Reçu le 18 septembre 2018 ; accepté le 15 décembre 2018

Résumé

Introduction. – Le traitement de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) repose sur la corticothérapie orale, néanmoins elle entraîne des effets secondaires. L'efficacité de l'omalizumab (anticorps monoclonal anti-IgE), a été rapportée dans des séries de cas cliniques, en permettant une épargne cortisonique.

But. – Evaluer l'effet de l'omalizumab chez des patients atteints d'ABPA, suivis au sein du pôle de pathologie thoracique des hôpitaux universitaires de Strasbourg.

Méthodes. – Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. L'évaluation de l'efficacité de l'omalizumab a été faite à 6 et 12 mois de traitement et portait sur le contrôle de l'asthme selon GINA 2018, le taux annuel d'exacerbations sévères, la pression thérapeutique et la fonction respiratoire.

Résultats. – Dix patients ont été inclus. À l'inclusion, le taux médian annuel d'exacerbations était de 5,5 [0–13]. Après 6 mois de traitement, le taux médian annuel d'exacerbations était de 2 [0–14], la corticothérapie systémique a été arrêtée chez 5/8 (62,5 %) des patients et le contrôle de l'asthme a été obtenu chez 5/10 (50 %) des patients. Cependant, au 12^e mois, 60 % des patients ont arrêté l'omalizumab notamment en raison de l'absence de contrôle de l'asthme. Sur les 40 % des patients ayant poursuivi l'omalizumab au-delà de la première année, le contrôle de l'asthme a été obtenu dans 100 % des cas, le taux médian d'exacerbations était nul et aucun d'entre eux ne bénéficiait d'une corticothérapie orale à 6 et 12 mois.

Conclusion. – L'omalizumab a permis une épargne cortisonique dans l'ABPA, en réduisant les exacerbations sévères et la corticothérapie orale.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme ; Aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; *Aspergillus fumigatus* ; Omalizumab ; Corticothérapie systémique

Abstract

Background. – The treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) consists of oral corticosteroids but adverse effects commonly occur. Case reports have reported the efficacy of omalizumab (a monoclonal IgE antibody), particularly due to its steroid-sparing effect.

Aim. – To evaluate the effects of omalizumab in patients with ABPA at the Pneumology Department of Strasbourg University Hospital.

Patients and methods. – This was a single-centre retrospective study. Data were collected at 6 and 12 months after the start of treatment. The efficacy of omalizumab was assessed in terms of asthma control according to GINA 2018, annualized rate of severe exacerbations, medications used and pulmonary function.

Results. – Ten patients were included. At baseline, the median annualized rate of exacerbations was 5.5 [0–13]. After 6 months of treatment, the median annualized rate of exacerbations was 2 [0–14], with systemic corticosteroids being stopped in 5/8 (62.5%) of patients and asthma control being attained in 5/10 (50%). However, between the 6th and 12th months, 60% of patients stopped omalizumab due to lack of asthma control. Among the 40% of patients continuing treatment with omalizumab beyond 12 months, asthma control was achieved in 100% of cases, the annualized rate of exacerbations was zero, and none of the patients was on systemic corticosteroids at 6 and 12 months.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lise.melscoet@gmail.com (L. Melscoet).

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2018.12.003>

1877-0320/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Conclusion. – Omalizumab resulted in a steroid-sparing effect in ABPA, with a reduction in severe exacerbations and oral corticosteroid use.
© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Asthma; Allergic bronchopulmonary aspergillosis; *Aspergillus fumigatus*; Omalizumab; Systemic corticosteroids

1. Introduction

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une pathologie rare, sa prévalence dans l'asthme varie entre 2,5 et 22,3 % [1]. Elle se développe principalement sur un terrain de mucoviscidose ou d'asthme [2] et se traduit cliniquement par une aggravation de l'asthme, qui devient sévère, difficile à contrôler avec survenue d'exacerbations sévères [1,2]. Les anomalies bronchiques se traduisent par des infiltrats, des bronchectasies ou des impactions mucoïdes [3]. Sur le plan immunologique, il existe une inflammation mixte, éosinophilique et allergique IgE (immunoglobuline E) — dépendante vis-à-vis des antigènes d'*Aspergillus fumigatus* [2]. Les critères diagnostiques ont été revus en 2013 par le groupe de travail ISHAM et comportent 2 critères majeurs : des IgE totales > 1000 IU/mL et une hypersensibilité de type I envers *A. fumigatus* (test cutané positif et/ou des IgE spécifiques > 0,35 kUA/L) ; ainsi qu'au moins 2 critères mineurs parmi les 3 suivants : la présence de précipitines ou d'IgG spécifiques vis-à-vis d'*A. fumigatus*, une éosinophilie sanguine > 500 cellules/μL en dehors d'une corticothérapie orale ou des anomalies radiologiques compatibles avec une ABPA [2]. Le traitement de référence repose sur la corticothérapie orale qui peut être associée à l'itraconazole [2,4].

L'omalizumab est un anticorps monoclonal anti-IgE qui a prouvé son efficacité dans l'asthme sévère [5,6]. Dans l'ABPA, l'omalizumab semble être un recours intéressant, mais il n'existe à l'heure actuelle que des études de cas. Deux séries de 18 et 16 cas ont démontré son efficacité, en réduisant le nombre d'exacerbations et la posologie de la corticothérapie orale ainsi qu'en améliorant le contrôle de l'asthme, mais sans effet sur la fonction respiratoire [7,8]. En 2016, une méta-analyse répertoriant 102 cas d'ABPA traités par omalizumab retrouve des résultats similaires, mais aussi une amélioration de la fonction respiratoire [9].

Afin d'enrichir le nombre de cas publiés et d'améliorer nos pratiques, nous avons fait la revue de notre expérience strasbourgeoise en colligeant tous les cas de patients asthmatiques ayant une ABPA qui ont été traités par omalizumab, au sein du pôle de pathologie thoracique des hôpitaux universitaires de Strasbourg.

2. Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective et monocentrique au sein du pôle de pathologie thoracique des hôpitaux universitaires de Strasbourg. Tous les patients asthmatiques pour qui le diagnostic d'ABPA a été retenu par le praticien, et ayant reçu un traitement par omalizumab ont été analysés. Les

patients atteints de mucoviscidose ont été exclus. Le recueil de données des patients a été réalisé de façon anonyme.

Les critères diagnostiques de l'ABPA ont été répertoriés et confrontés aux critères ISHAM 2013 [2]. L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), le tabagisme en paquet-année (PA), la durée d'évolution de l'ABPA, le rapport VEMS (volume expiratoire maximal en 1 seconde)/CVF (capacité vitale forcée), le VEMS et le taux d'exacerbations sévères dans l'année qui précède l'inclusion, ont été recueillis. Le stade de l'asthme et le contrôle de l'asthme ont été définis a posteriori selon les recommandations du Global Initiative for Asthma (GINA) 2018 [10]. Une exacerbation sévère a été définie par une détérioration de l'asthme qui nécessite l'introduction d'une corticothérapie orale ou une majoration de plus de 50 % de la dose habituelle pendant plus de 3 jours ou une hospitalisation ou un passage aux urgences conduisant à initier un traitement par corticothérapie orale [11]. La pression thérapeutique a été recueillie au travers de la corticothérapie orale en mg d'équivalent prednisolone par jour, de la corticothérapie inhalée exprimée en μg d'équivalent bécloéthasone dipropionate (BDP) par jour et de la prise d'un traitement antifongique.

Au cours du traitement par omalizumab, l'efficacité du traitement a été évaluée à 6 mois et 12 mois après l'initiation du traitement sur les critères suivants :

- le taux annuel d'exacerbations sévères (nombre annualisé d'exacerbations sévères sur une période donnée) ;
- le contrôle de l'asthme selon GINA 2018 : nous avons classé les patients en 2 catégories : les patients avec un asthme contrôlé et les patients avec un asthme non contrôlé qui regroupaient les asthmes partiellement contrôlés et les asthmes non contrôlés ;
- la pression thérapeutique avec la prise d'itraconazole, la posologie de la corticothérapie orale et inhalée ;
- le VEMS en pourcentage de la valeur prédite pour l'âge et le sexe.

La tolérance et les causes d'arrêt de traitement ont été analysées. Les résultats sont exprimés en médiane en raison des faibles effectifs et les valeurs extrêmes sont données entre parenthèses.

3. Cas cliniques

3.1. Patient 1

Homme, diagnostic d'asthme à l'âge de 10 ans, syndrome de Fernand Vidal.

Le diagnostic d'ABPA est posé à l'âge de 44 ans. Huit mois plus tard, alors qu'il est traité par itraconazole, l'omalizumab est

débuté. Dans l'année précédant l'inclusion, il a présenté 6 exacerbations sévères. Après 12 mois d'omalizumab, l'itraconazole a été arrêté, la posologie de la corticothérapie inhalée a diminué de 50 %, il ne bénéficie toujours pas de corticothérapie orale et on a recensé 3 exacerbations sévères. Le VEMS s'est amélioré de 8,4 %. L'omalizumab est poursuivi pour une durée de 6 ans au total.

3.2. Patient 2

Femme, diagnostic d'asthme à l'âge 32 ans.

L'ABPA est découverte à l'âge de 51 ans. Sept ans plus tard, un traitement est débuté par omalizumab devant des exacerbations répétées (7 exacerbations sévères dans l'année précédente) et l'absence de contrôle de l'asthme malgré une corticothérapie orale et un traitement par itraconazole. Au 6^e mois de traitement, l'asthme est contrôlé, elle n'a présenté aucune exacerbation, la corticothérapie orale et l'itraconazole sont arrêtés. Cependant, dans un second temps, on retrouve une perte d'efficacité de l'omalizumab. Au 12^e mois, l'asthme n'est pas contrôlé, le VEMS a chuté de 46 % et on dénombre 4 exacerbations sévères entre le 6^e et 12^e mois.

L'omalizumab est arrêté.

3.3. Patient 3

Femme, asthme diagnostiqué à l'âge de 21 ans, syndrome Fernand Widal.

Le diagnostic d'ABPA est posé à l'âge de 38 ans. À l'initiation de l'omalizumab, elle bénéficiait d'un traitement par itraconazole et d'une corticothérapie orale. On dénombre 13 exacerbations sévères dans l'année précédente. Après 6 mois de traitement, l'asthme n'est toujours pas contrôlé, la prednisolone est maintenue à la même posologie et elle a fait 7 exacerbations sévères, en revanche le VEMS a augmenté de 30 %. L'omalizumab est arrêté pour manque d'efficacité clinique.

3.4. Patient 4

Femme, diagnostic d'asthme à l'âge de 30 ans, tabagisme à 35 PA.

L'ABPA est découverte à l'âge de 70 ans sur un terrain de forme frontière asthme/BPCO. Un traitement par itraconazole et corticothérapie orale est débuté. Trois mois plus tard, l'omalizumab est initié. Au 12^e mois de traitement, l'asthme est contrôlé, la corticothérapie orale est arrêtée et elle n'a présenté aucune exacerbation sévère (contre 5 dans l'année précédente). Le traitement par itraconazole est poursuivi et le VEMS a chuté de 13,9 %. L'omalizumab est toujours en cours après 32 mois de traitement.

3.5. Patient 5

Femme, diagnostic d'asthme à l'adolescence, syndrome de Fernand Widal.

L'ABPA est diagnostiquée à l'âge de 31 ans. L'omalizumab est rapidement débuté devant l'absence de contrôle de l'asthme

malgré une corticothérapie orale et l'itraconazole. Au 12^e mois de traitement, l'asthme est contrôlé, la corticothérapie orale est arrêtée, aucune exacerbation n'a été répertoriée (contre 2 dans l'année précédente). L'itraconazole est poursuivi et le VEMS a chuté de 6,5 %. L'omalizumab est poursuivi.

3.6. Patient 6

Femme, diagnostic d'asthme dans la petite enfance.

Une corticothérapie orale et un traitement par itraconazole sont initiés au moment où le diagnostic d'ABPA est posé, à l'âge de 83 ans. L'itraconazole est rapidement stoppé en raison d'effets indésirables. Sept mois plus tard, l'omalizumab est initié devant l'absence de contrôle de l'asthme et des exacerbations sévères répétées (4 au total dans l'année précédente). Au 6^e mois de traitement, l'asthme n'est pas contrôlé, la prednisolone est maintenue à 15 mg/j (contre 20 mg à l'inclusion). On recense 1 exacerbation sévère et le VEMS est resté stable. Le traitement par omalizumab est stoppé au 6^e mois, car il a été jugé inefficace par le clinicien.

3.7. Patient 7

Femme, diagnostic de forme frontière asthme/BPCO à l'âge de 69 ans, tabagisme à 40 PA.

Le diagnostic d'ABPA est posé à l'âge 80 ans. Une corticothérapie orale est débutée. Deux mois plus tard, l'itraconazole et l'omalizumab sont débutés devant des exacerbations sévères répétées (7 au total dans l'année précédente). Après 6 mois d'omalizumab, la corticothérapie orale est interrompue, le VEMS est resté stable, cependant, elle a présenté 2 exacerbations sévères et l'asthme n'est pas contrôlé. L'omalizumab est stoppé devant une inefficacité jugée par le clinicien.

3.8. Patient 8

Homme, diagnostic d'asthme à 52 ans, tabagisme à 10 PA.

Le diagnostic d'ABPA est posé à 82 ans, devant des exacerbations répétées. La prednisolone et l'itraconazole sont rapidement débutés. L'omalizumab est débuté 20 mois après que le diagnostic d'ABPA soit posé. On dénombre 8 exacerbations sévères dans l'année précédente. Au 6^e mois de traitement, malgré une corticothérapie orale maintenue à 20 mg/j équivalent prednisolone, il a présenté 6 exacerbations sévères, l'asthme n'est pas contrôlé et le VEMS a chuté de 48,6 %. La corticothérapie inhalée est rapidement arrêtée en raison d'une inobservance thérapeutique. Devant l'échec d'une épargne cortisonique, l'omalizumab est interrompu.

3.9. Patient 9

Homme, diagnostic d'asthme à 20 ans, tabagisme 10 PA.

Le diagnostic d'ABPA est découvert à l'âge de 30 ans. Deux mois plus tard, un traitement seul par omalizumab est débuté devant un tableau d'asthme non contrôlé. À partir du 8^e mois de traitement, l'itraconazole est débuté. Au 12^e mois de traitement l'asthme est contrôlé, il n'a présenté aucune exacerbation sévère,

le VEMS est resté stable et la dose de la corticothérapie inhalée est réduite de 50 %. L'omalizumab est poursuivi pour une durée de 60 mois au total.

3.10. Patient 10

Homme, diagnostic d'asthme à l'âge de 10 ans.

L'ABPA est diagnostiquée à l'âge de 68 ans. Un traitement par corticothérapie orale et l'itraconazole est débuté. Cinq mois plus tard, l'omalizumab est introduit à visée d'épargne cortisonique (rechute de l'ABPA à l'arrêt de la corticothérapie orale). Au 6^e mois de traitement, l'asthme n'est pas contrôlé, il a présenté 1 exacerbation sévère (contre 2 dans l'année précédant l'inclusion), la corticothérapie orale est interrompue, l'itraconazole est poursuivi, la corticothérapie inhalée à diminuée de 50 % et le VEMS s'est améliorée de 51,1 %. Il est toutefois décidé de stopper l'omalizumab en raison de l'absence de l'amélioration du contrôle de l'asthme.

4. Résultats

4.1. Caractéristiques des patients à l'initiation du traitement par omalizumab

Entre mai 2006 et janvier 2017, 10 patients atteints d'ABPA ont reçu un traitement par omalizumab. Tous les patients avaient un asthme sévère non contrôlé et aucun patient n'avait déjà été traité par omalizumab antérieurement. Les caractéristiques des patients à l'initiation de l'omalizumab sont résumées dans les Tableaux 1A, 1B et 2.

À l'initiation du traitement, 80 % des patients bénéficiaient d'une corticothérapie orale et 80 % des patients avaient un traitement par itraconazole.

4.2. Évolution des données sous omalizumab

Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable sous omalizumab. Quarante pour-cent des patients ont poursuivi le traitement au-delà de la première année. En raison de l'absence d'efficacité objectivée par le clinicien, 5 patients ont arrêté le traitement avant la fin de la 1^{re} année et 1 patient a arrêté le traitement au 12^e mois. Tous les patients ont été traités au minimum 6 mois.

À l'inclusion, tous les patients avaient un asthme non contrôlé. Après 6 mois de traitement, 50 % des patients avaient un asthme contrôlé (Tableaux 1A, 1B et 3). Tous les patients pour qui l'asthme n'était pas contrôlé au 6^e mois de traitement, ont interrompu l'omalizumab avant la fin de la première année de traitement. Au 12^e mois, 1 patient parmi les 5 encore sous omalizumab, n'était pas contrôlé sur le plan de l'asthme (Tableaux 1A, 1B et 4).

À l'inclusion, le taux médian annuel d'exacerbations sévères était de 5,5 [0–13], contre 2 [0–14] à 6 mois de traitement (Tableaux 1A, 1B et 3). Sur les 5 patients qui ont poursuivi le traitement par omalizumab au 12^e mois de traitement, le taux médian annuel d'exacerbations sévères était de 0 [0–2] à 6 mois et 0 [0–4] à 12 mois de traitement, contre 5 [0–7] à l'inclusion (Tableaux 1A, 1B et 4).

À l'inclusion, 8 patients bénéficiaient d'une corticothérapie orale à l'inclusion. Après 6 mois de traitement, 5/8 (63 %) des patients l'ont interrompue et 2/8 (25 %) des patients l'ont réduite (Tableaux 1A, 1B et 3). La corticothérapie orale a donc été réduite ou arrêtée chez 7/8 (88 %) des patients. Sur les 5 patients sous omalizumab au 12^e mois de traitement, 1 seul patient bénéficiait d'une corticothérapie orale (Tableaux 1A, 1B et 4).

Concernant la corticothérapie inhalée, la posologie médiane à l'inclusion était de 2000 [1000–4000] µg/j équivalent BDP contre 2000 [0–4000] µg/j équivalent BDP au 6^e mois de traitement (Tableaux 1A, 1B et 3). Elle a été diminuée chez 3/5 des patients qui ont poursuivi l'omalizumab au 12^e mois (Tableaux 1A, 1B et 4).

Le traitement par itraconazole a été peu influencé par le traitement par omalizumab (Tableaux 3 et 4).

Sur le plan fonctionnel, on ne note pas de modification notable de la valeur médiane du VEMS à 6 et/ou 12 mois de traitement (Tableaux 3 et 4).

5. Discussion

Afin de rechercher une alternative thérapeutique à la corticothérapie orale dans l'ABPA, nous avons cherché à évaluer l'efficacité de l'omalizumab. Son effet dans l'ABPA a principalement été analysé dans des séries d'observations cliniques. La série la plus importante regroupe 32 patients atteints de mucoviscidose [8]. Chez les asthmatiques, les 2 séries les plus conséquentes ont répertorié 18 et 16 patients [7,8]. Dans la littérature, on ne retrouve que deux études randomisées. La première a dû être interrompue précocement en raison d'un manque d'effectif et d'un nombre d'effets indésirables plus important sous omalizumab [12]. La seconde, est une étude randomisée en cross-over portant sur une série 13 asthmatiques, elle a démontré une réduction du taux d'exacerbations, une baisse de la réactivité des basophiles vis-à-vis d'*A. fumigatus*, ainsi qu'une réduction du nombre des récepteurs de haute affinité aux IgE (FcεRI) et des IgE liés à la surface des cellules effectrices [13]. La réalisation d'études avec de plus grands effectifs semble difficile du fait de la faible prévalence de l'ABPA.

Dans notre série de patients, tous les patients avaient présenté ≥2 exacerbations dans l'année précédente sauf 1 patient qui n'avait présenté aucune exacerbation. L'omalizumab a montré une efficacité initiale puisque le taux annuel d'exacerbations sévères a baissé de 64 % à 6 mois (Tableaux 1A, 1B et 3). De plus, 7/8 (88 %) des patients ont réduit ou stoppé la corticothérapie orale et le contrôle de l'asthme a été obtenu dans 50 % des cas après 6 mois de traitement par omalizumab alors qu'à l'inclusion, aucun patient ne présentait un asthme contrôlé.

À la fin de la première année de traitement, 60 % des patients ont toutefois interrompu l'omalizumab en raison d'un manque d'efficacité telle que jugée par le clinicien. Si l'on reprend ces 6 patients, ils présentaient tous un asthme non contrôlé au moment de l'arrêt du traitement. On constate pourtant que la corticothérapie orale a été réduite dans 4 cas sur 6 (66 %) dont 2 patients (33 %) pour qui elle a été complètement arrêtée et que le taux annuel d'exacerbations sévères a été réduit

Tableau 1A
Caractéristiques des patients à l'inclusion, 6 et 12 mois de traitement par omalizumab.

	Âge (Année)	Sexe	IMC (Kg/m ²)	Tabac (PA)	Test cutané Af	IgE Af (kU/L)	Ig E totales (kU/L)	Eosinophile (/mm ³)	IgG Af (UA/mL)	Arc ID	Arc IE	TDM	Dose omalizumab (mg/mois)
Patient 1	44	F	23	0	+	16	1800	990	1,22	1	3	1	1200
Patient 2	58	F	18	0	–	4,93	650	720	1,36	0	0	1	600
Patient 3	47	F	20	0	+	39,5	1180	1580	2,89	0	2	1	750
Patient 4	70	F	31	35	+	12,8	2330	240	13,46	1	0	1	1200
Patient 5	31	F	24	0	–	0,54	809	340	80	0	7	1	600
Patient 6	83	F	16	0	+	2,12	362	590	16,76	1	3	1	300
Patient 7	80	F	22	40	+	6,13	289	240	75,18	0	4	1	300
Patient 8	83	M	19	10	+	16,7	2320	1300	59	1	4	0	900
Patient 9	30	M	18	10	–	1,38	17 400	510	1,33	0	0	1	1200
Patient 10	68	M	19	0	+	18,4	1500	307	1,23	0	0	1	600

F : féminin ; M : masculin ; IMC : indice de masse corporelle ; PA : paquet/année ; Af : *Aspergillus fumigatus* ; IgE : immunoglobulines E ; IgG : immunoglobulines G ; ID : immunodiffusion ; IE : immunoélectrophorèse ; TDM : tomodynamométrie ; 1 : anomalie radiologique compatible avec une aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; 0 : absence d'anomalie radiologique.

Tableau 1B
Caractéristiques des patients à l'inclusion, 6 et 12 mois de traitement par omalizumab.

Inclusion						6 mois						12 mois					
ES ^a	Contrôle ^b	Dose CSO	Dose CSI	VEMS(L)	VEMS(%)	ES	Contrôle ^b	Dose CSO	Dose CSI	VEMS(L)	VEMS(%)	ES	Contrôle ^b	Dose CSO	Dose CSI	VEMS(L)	VEMS(%)
6	0	0	1000	2,02	54	1	1	0	1000	1,92	51	3	1	0	500	2,19	58
7	0	20	1000	1,52	66	0	1	0	1000	1,65	72	4	0	40	1000	0,82	33
13	0	40	1000	1,1	38	7	0	40	1000	1,43	50						
5	0	20	2000	1,01	58	0	1	0	2000	0,91	52	0	1	0	2000	0,87	51
2	0	20	2000	3,39	101	0	1	0	2000	3,79	113	0	1	0	1500	3,17	96
4	0	20	2000	1,04	69	1	0	15	2000	1,02	67						
7	0	20	2000	1,19	63	2	0	0	2000	1,21	64						
8	0	35	2000	1,38	68	6	0	20	0	0,71	36						
0	0	0	4000	2,5	58	0	1	0	4000	1,99	47	0	1	0	2000	2,53	60
2	0	40	4000	0,94	34	1	0	0	2000	1,39	55						

ES : nombre d'exacerbation sévère ; CSO : corticostéroïdes oraux (équivalent prednisolone en mg/j) ; CSI : corticostéroïdes inhalés (équivalent bécloéthasone dipropionate en µg/j) ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde en litres (L) et pourcentage de la valeur prédite (%).

^a Exacerbation sévères dans l'année précédant l'initiation de l'omalizumab.
^b 0 : asthme non contrôlé (asthme non contrôlé et partiellement contrôlé) ; 1 : asthme contrôlé.

Tableau 2

Résumé de l'ensemble des caractéristiques des patients à l'initiation de l'omalizumab, ($n = 10$).

	Médiane (Q1 ; Q3)
Âge (année)	63 (44,75 ; 77,5)
IMC (kg/m^2)	19,5 (18,25 ; 22,75)
Durée d'évolution de l'ABPA (mois)	6,5 (2,5 ; 41)
IgE totales (kU/L)	1340 (289 ; 2190)
Eosinophiles totales ($/\text{mm}^3$)	550 (315,25 ; 922,5)
IgE spécifiques Af (kU/L)	9,47 (2,82 ; 16,53)
IgG spécifiques Af (UA/mL)	8,18 (1,33 ; 48,44)
Dose CSI (équivalent BDP en $\mu\text{g}/\text{j}$)	2000 (1250 ; 2000)
Dose CSO (équivalent prednisolone en mg/j)	20 (20 ; 31,25)
Nombre d'exacerbations sévères dans l'année précédente	5,5 (2,5 ; 7)
VEMS (% de la valeur prédite)	60,5 (55 ; 67,5)
VEMS/CVF	0,60 (0,52 ; 0,61)
Dose omalizumab (mg par mois)	675 (600 ; 1125)

Q1 : premier quartile ; Q3 : troisième quartile ; IMC : indice de masse corporelle ; ABPA : aspergillose broncho-pulmonaire allergique ; IgE : immunoglobulines E ; Af : *Aspergillus fumigatus* ; IgG : immunoglobulines G ; CSI : corticostéroïdes inhalés ; BDP : béclométhasone dipropionate ; CSO : corticostéroïdes oraux ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde ; CVF capacité vitale forcée.

de 43 % sous omalizumab, par rapport à l'année précédente (Tableaux 1A, 1B et 3). On observe donc que le clinicien s'est davantage fié au contrôle de l'asthme pour arrêter l'omalizumab qu'à la réduction du nombre d'exacerbations et de la corticothérapie orale, traitant l'ABPA avant tout comme un asthme sévère. En revanche, le traitement par itraconazole a été la plupart du temps poursuivi ce qui peut s'expliquer par le fait que le clinicien ait préféré arrêter en premier la corticothérapie orale en raison de ses effets secondaires plus délétères.

Sur les 40 % des patients ayant poursuivi l'omalizumab au-delà de la première année, le contrôle de l'asthme a été obtenu dans 100 % des cas, le taux médian d'exacerbations était nul et

aucun d'entre eux ne bénéficiait d'une corticothérapie orale à 6 et 12 mois.

L'absence d'amélioration de la fonction respiratoire est concordante avec les résultats de la littérature [7,8]. Li et al., retrouvent une amélioration significative du VEMS sous omalizumab, mais l'étude incluait également des patients atteints de mucoviscidose [9].

Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable sous traitement. L'omalizumab semble être bien toléré que ce soit dans l'asthme ou dans l'ABPA [9,14]. Dans l'ABPA, il faut tout de même noter qu'une étude randomisée a dû être interrompue précocement notamment en raison d'un nombre d'effets indésirables significativement plus élevé dans le groupe omalizumab [12].

Dans l'asthme, le taux d'IgE totales ne permet pas de prédire l'efficacité du traitement [15], en revanche dans notre série, les patients avec des taux d'IgE élevés semblaient avoir une meilleure réponse au traitement avec un taux médian d'IgE totales de 2065 kU/L dans le groupe répondeur contre 915 kU/L pour les autres patients.

Il s'agit d'une étude rétrospective, non contrôlée de faible effectif, ces résultats doivent donc être pris avec précautions. En l'absence de recommandation de l'omalizumab dans l'APBA, l'indication et la posologie du traitement variaient entre les patients notamment en fonction des pratiques des cliniciens. Il en résulte un manque d'uniformisation des doses lorsque le taux d'IgE totales $> 700 \text{ kU}/\text{L}$. Dans notre série, sur les 7 patients ayant des IgE totales $> 700 \text{ kU}/\text{L}$, seulement 3 patients ont reçu la dose maximale d'omalizumab, à savoir 1200 mg par mois, on remarque une efficacité de l'omalizumab avec poursuite du traitement au-delà de la première année chez ces 3 patients (Tableau 1A).

Tableau 3

Résultats cliniques, fonctionnels et thérapeutiques à l'initiation et à 6 mois d'omalizumab ($n = 10$).

	Inclusion	6 mois
Corticothérapie orale, n (%)	8/10 patients (80 %)	3/10 patients (30 %)
Dose corticothérapie inhalée ^a , (en $\mu\text{g}/\text{j}$ équivalent BDP)	2000 (1000–4000)	2000 (0–4000)
Itraconazole, n (%)	8/10 patients (80 %)	7/10 patients (70 %)
Taux annuel d'exacerbations sévères ^a	5,5 (0–13)	2 (0–14)
Contrôle de l'asthme, n (%)	0/10 patients (0 %)	5/10 patients (50 %)
VEMS, (% de la valeur prédite) ^a	60,5 (34–101)	53,5 (36–113)

BDP : béclométhasone dipropionate ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde.

^a Les résultats sont exprimés en médiane avec les valeurs extrêmes entre parenthèse.

Tableau 4

Résultats cliniques, fonctionnels et thérapeutiques à l'initiation, 6 et 12 mois d'omalizumab pour les 5 patients ayant poursuivi l'omalizumab pendant 12 mois ($n = 5$).

	Inclusion	6 mois	12 mois
Corticothérapie orale, n (%)	3/5 patients (60 %)	0/5 patients (0 %)	1/5 patients (20 %)
Dose corticothérapie inhalée ^a , (en $\mu\text{g}/\text{j}$ équivalent BDP)	2000 (1000–4000)	2000 (1000–4000)	1500 (500–2000)
Itraconazole, n (%)	4/5 patients (80 %)	4/5 patients (80 %)	3/5 patients (60 %)
Taux annuel d'exacerbations sévères ^a	5 (0–7)	0 (0–2)	0 (0–4)
Contrôle de l'asthme, n (%)	0/5 patients (0 %)	5/5 patients (100 %)	4/5 patients (80 %)
VEMS (% de la valeur prédite) ^a	58 (54–101)	52 (47–113)	58 (33–96)

BDP : béclométhasone dipropionate ; VEMS : volume expiratoire maximal en 1 seconde.

^a Les résultats sont exprimés en médiane avec les valeurs extrêmes entre parenthèse.

En l'absence de groupe placebo, on ne peut exclure que l'amélioration clinique et l'épargne cortisonique soient en lien avec l'évolution naturelle de la pathologie, indépendamment du traitement par omalizumab.

Enfin, il faut noter que dans 50 % des cas de notre série, les critères diagnostiques d'ABPA selon les recommandations du groupe ISHAM [2] n'étaient pas tous réunis. En effet, les critères ont été recueillis à l'initiation de l'omalizumab et non au moment du diagnostic initial et donc 80 % des patients étaient déjà sous corticothérapie orale, ce qui a probablement influencé les critères biologiques. Quatre patients avaient des IgE totales < 1000 kU/L et un patient avait bien les 2 critères majeurs, mais seulement un seul critère mineur. Ces 5 patients bénéficiaient tous d'une corticothérapie orale.

6. Conclusion

Dans notre série de patients, le traitement par omalizumab a permis une réduction du taux annuel d'exacerbations sévères et de la posologie de la corticothérapie orale. Dans 40 % des cas, il a permis d'obtenir le contrôle de l'asthme. En revanche, il n'y a pas eu d'amélioration de la fonction respiratoire, ni de modification de la posologie de la corticothérapie inhalée et du traitement antifongique. La décision d'arrêt du traitement a été faite par le clinicien essentiellement sur un critère, le contrôle de l'asthme selon GINA. Des études randomisées, contrôlées contre placebo, de plus grande ampleur et en double insu seront toutefois nécessaires pour établir l'efficacité de l'omalizumab dans l'ABPA.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Shah A, Panjabi C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a perplexing clinical entity. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8(4):282–97.

- [2] Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43(8):850–73.
- [3] Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons for the busy radiologist. *World J Radiol* 2011;3(7):178–81.
- [4] Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(6):703–8.
- [5] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60(3):309–16.
- [6] Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Respir Med* 2009;103(11):1633–42.
- [7] Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011;66(9):1253–4.
- [8] Perez-de-Llano LA, Vennear MC, Parra A. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax* 2011;66(6):538–9.
- [9] Li J-X, Fan L-C, Li M-H, Cao W-J, Xu J-F. Beneficial effects of omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med* 2017;122:33–42.
- [10] GINA; 2018 <https://ginasthma.org>.
- [11] Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet L-P, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(1):59–99.
- [12] Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [Consulté le 1 mars 2018. Disponible sur : <http://onlinelibrary.wiley.com>].
- [13] Voskamp AL, Gillman A, Symons K, Sandrini A, Rolland JM, O'Hehir RE, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(2):192–9.
- [14] Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):788–97.
- [15] Pradère P, Garcia G, Humbert M, Aubier M, Taillé C. Omalizumab : qu'avons-nous appris après 10 ans d'utilisation ? *Rev Mal Respir* 2016;33(2):117–27.