



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2007) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Quel avenir pour les nouvelles thérapeutiques ? What future for the new therapies?

K. Bork

Clinique dermatologique de Johannes-Gutenberg, université Mayence, Langenbeckstr. 1, 55531 Mainz, Allemagne

Résumé

Un certain nombre de nouvelles thérapies potentielles de l'angioedème héréditaire (AOH) sont actuellement à l'étude. Elles comprennent de nouveaux inhibiteurs du système de contact, tels que l'inhibiteur de la kallikréine ecallantide et l'antagoniste des récepteurs B2 de la bradykinine (BK) icatibant, ainsi qu'un C1Inh recombinant humain sécrété dans le lait de lapines transgéniques. La publication de données relatives à ces thérapies de pointe pourrait être à l'origine de nouvelles avancées dans le traitement de l'AOH et, espérons-le, d'un allègement du fardeau que cette affection représente.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

A certain number of new potential therapies for hereditary angioedema (HAE) are currently being studied. They include new inhibitors of the contact system, such as ecallantide, a kallikrein inhibitor, Icatibant, a bradykinin receptor B2 antagonist, as well as a recombinant C1-INH secreted in the milk of transgenic rabbits. Publication of the data concerning these state-of-the-art therapies could be the beginning of new therapeutic advances in the treatment of HAE and, hopefully, lead to reduction in the burden that this condition represents.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Œdème angioneurotique héréditaire ; Angioedème héréditaire ; Déficit en C1 estérase ; Bradykinine ; Kallikréine

Keywords: Hereditary angioedema; Treatment; Ecallantide; Kallikrein inhibitor; Bradykinin receptor; C1-INH

1. Introduction : données cliniques et thérapeutiques

L'angioedème se caractérise cliniquement par des épisodes spontanément résolutifs d'importants œdèmes de la peau, du tractus gastro-intestinal et d'autres organes. Diverses formes d'angioedème, acquises et héréditaires, partagent ce tableau clinique. L'angioedème héréditaire (AOH) est associé à un déficit quantitatif (type I) ou qualitatif (type II) en inhibiteur de la C1 estérase (C1Inh), résultant de mutations du gène codant le C1Inh.

Cliniquement, l'AOH dû à un déficit en C1Inh se caractérise par des crises récidivantes d'œdèmes. Le gonflement de la peau se situe principalement au niveau des extrémités, du visage ou des organes génitaux. L'atteinte abdominale s'accompagne souvent d'une douleur intense, de vomissements, de diarrhées et de symptômes d'hypovolémie. L'œdème laryngé met

potentiellement la vie en danger et de nombreux cas d'asphyxie ont été signalés.

Par souci de simplification, le traitement de l'AOH se divise en traitement des crises aiguës, thérapie prophylactique à court terme et thérapie prophylactique à long terme.

Des concentrés de C1Inh obtenus à partir de plasma humain se sont avérés capables de traiter et de prévenir efficacement l'œdème laryngé, les crises de douleurs abdominales et les gonflements cutanés de l'AOH lié à un déficit en C1Inh chez de nombreux patients. Les effets secondaires du concentré de C1Inh sont extrêmement rares. Quelques réactions anaphylactiques ont été observées, peut-être liées à une vitesse de perfusion trop rapide ou à un réchauffement insuffisant du médicament jusqu'à température ambiante avant l'injection.

Le plasma frais congelé (PFC) peut remplacer le C1Inh lors des crises aiguës. Toutefois, pour des questions touchant principalement à l'innocuité virale, l'utilisation du PFC n'est recommandée qu'en l'absence de C1Inh.

Adresse e-mail : bork@hautklinik.klinik.uni-mainz.de.

Dans le domaine de la prophylaxie à court terme, les concentrés de C1Inh peuvent être administrés une heure avant un diagnostic et une intervention chirurgicale à la tête et au cou, chirurgie dentaire et narcose endotrachéale comprises.

Une prophylaxie à court terme de l'AOH a en outre été réalisée à l'aide de PFC, d'androgènes atténués (danazol et stanozolol, par exemple) ou d'agents antifibrinolytiques (acide tranéxamique par exemple). Une prophylaxie à long terme visant à éviter les crises d'AOH peut être obtenue par l'utilisation d'androgènes, d'agents antifibrinolytiques ou encore de concentrés de C1Inh. Les androgènes atténués augmentent le taux plasmatique de C1Inh. Efficaces, ils sont utilisés dans le monde entier chez des patients qui connaissent de nombreuses crises d'AOH avant ce traitement.

La thérapie à long terme par des androgènes atténués peut cependant s'accompagner d'effets secondaires, tels que prise de poids, irrégularités menstruelles, virilisation, douleurs musculaires, céphalées, dépression, fatigue et nausées. Dans certains cas, des tumeurs hépatiques ont été observées, ainsi qu'une élévation des taux plasmatiques d'enzymes hépatiques et de lipides. L'acide tranéxamique est un agent antifibrinolytique qui assure également une prophylaxie à long terme efficace de l'AOH. Ses effets secondaires, qui peuvent consister en nausées, vomissements, diarrhées et perte de conscience, sont moins fréquents, mais il est moins efficace que les androgènes atténués chez certains patients.

La pathogénie de la crise aiguë d'AOH n'est pas complètement élucidée. La faible concentration plasmatique en C1Inh fonctionnellement actif permet l'activation du système kallikréine–kinine, des premières étapes de la voie classique du complément, du système de la coagulation et enfin, du système fibrinolytique, ce qui provoque la libération de peptides vasoactifs. De très nombreuses données montrent que l'activation de la cascade de la kallikréine–kinine et la production de bradykinine (BK) jouent un rôle majeur dans l'AOH. La kallikréine clive le kininogène à haut poids moléculaire et libère la BK, que l'on croit responsable de l'œdème localisé des crises aiguës d'AOH.

Selon des données récentes, la BK est le principal médiateur des crises d'AOH :

- sa concentration plasmatique s'élevait lors des crises aiguës d'AOH ;
- ses taux étaient plus élevés dans le sang sortant d'un site d'angioedème héréditaire que dans la circulation générale ;
- une espèce particulière de souris souffrant d'une double déficience en C1Inh et en gène codant pour le récepteur 2 de la BK (BR-2) s'est avérée présenter une plus faible perméabilité vasculaire, ce qui permet de penser que la voie de BK/BR-2 est responsable de la formation de l'AOH.

Deux types de récepteurs de la kinine sont actuellement connus : BK B1 et BK B2. Le fait que les récepteurs B1 soient hautement inductibles en cas de stimulation inflammatoire ou de lésion tissulaire laisse penser qu'ils sont impliqués dans l'inflammation, alors que les récepteurs B2 sont exprimés de

façon constitutive et gèrent la plupart des actions physiologiques des kinines, y compris la vasodilatation.

2. L'antagoniste des récepteurs B2 de la BK icatibant

L'icatibant, peptidomimétique de synthèse, est un antagoniste hautement spécifique des BR-2. Il s'est avéré inhiber la vasodilatation induite par la BK chez l'être humain. Il corrige par ailleurs l'augmentation de la perméabilité vasculaire observée chez les souris dont la production génétique de C1Inh est inactivée (souris C1Inh *knock-out*). Si la liaison de la BK et l'activation des BR-2 sont les principaux responsables de la formation de l'AOH, l'administration d'un antagoniste des BR-2 devrait constituer un traitement efficace des crises aiguës d'œdème de cette maladie.

Pour vérifier le bien-fondé clinique de cette hypothèse, l'antagoniste des récepteurs BR B2 icatibant a fait l'objet d'une étude de phase II pour évaluer son efficacité dans le traitement des crises cutanées et abdominales aiguës d'AOH. Cette étude pilote non contrôlée portait sur 15 patients et 20 crises ont été traitées par icatibant [1]. Les crises ont été analysées à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA), standardisée et validée, et les mesures ont été comparées aux données anamnestiques de crises non traitées. La concentration plasmatique en BK a été mesurée avant, puis quatre heures après un traitement intraveineux par icatibant. L'intensité des symptômes a diminué dans les quatre heures suivant l'administration du médicament ; le délai médian d'amélioration des symptômes était de 1,50, 1,42 et 1,13 heures dans les groupes traités par voie intraveineuse et de 0,58 et 0,45 heures dans les groupes soignés par voie sous-cutanée, respectivement. La différence médiane observée sur l'échelle visuelle analogique de 10 cm était de 4,11 cm (IC 95 %, 1,72–6,07), quatre heures après l'instauration du traitement. Par comparaison au déroulement des crises non traitées, le traitement par icatibant a réduit le délai médian d'amélioration des symptômes ($\pm$ DS) de 97 %, en le faisant passer de 42 ± 14 à $1,16 \pm 0,95$ heures (tous groupes réunis). La concentration médiane en BK, qui était de 48,5 pmol/l pendant les crises aiguës, soit un chiffre sept fois supérieur à la norme, passait à 18,0 pmol/l quatre heures après la perfusion ou l'injection d'icatibant. La perfusion intraveineuse et l'injection sous-cutanée d'icatibant se sont toutes deux avérées un traitement efficace des crises aiguës d'angioedème héréditaire. Certains patients ont connu rechute de leur crise dans les 30 heures suivant l'administration du médicament.

L'utilité clinique de contrecarrer la liaison de la BK à son récepteur BR-2 à l'aide d'icatibant dans l'AOH a été corroborée ultérieurement par deux essais de phase III, *for angioedema subcutaneous treatment* (FAST-1 et FAST-2). Les deux études étaient randomisées, contrôlées et multicentriques et portaient sur des patients admis soit aux États-Unis, au Canada, en Argentine et en Australie (FAST-1), soit en Europe et en Israël (FAST-2). Cinquante-six patients participant à FAST-1 ont été randomisés pour recevoir une injection cutanée unique de 30 mg d'icatibant ou un placebo, alors que 74 sujets ont été traités dans FAST-2 par icatibant ou par acide tranexamique en

guise de comparateur. Les crises laryngées ont été traitées sans insu.

À la fin de la période de traitement sous randomisation, les patients ont entamé une phase ouverte d'extension (*open-label extension* [OLE]).

Le principal critère d'évaluation de FAST-2, c'est-à-dire le délai d'amélioration cliniquement significative des symptômes, désigné par l'abréviation *time point of relief of at least 30%* (TOR30⁺), tel que mesuré sur une EVA, a été atteint avec un délai médian de 2,0 heure sous icatibant contre 12,0 heure sous acide tranéxamique ($p < 0,001$). Les critères de jugement secondaires introduits dans l'analyse ont également révélé des différences statistiquement significatives en faveur de l'icatibant. Le délai de première amélioration des symptômes d'AOH rapporté par les patients souligne plus encore l'efficacité de l'icatibant. Les délais médians atteignaient 0,8 heures sous icatibant et 7,9 heures sous acide tranéxamique ($p < 0,001$).

Dans FAST-1, le principal critère d'évaluation, à savoir le délai médian d'amélioration des symptômes, était de 2,5 heures sous icatibant contre 4,6 heures sous placebo. Bien que les résultats aient été cliniquement intéressants, le principal critère d'évaluation n'a pas été rempli.

L'analyse combinée des résultats de FAST-1 et FAST-2 a encore fourni d'autres indices de l'efficacité de l'icatibant. Elle a en effet révélé une réduction significative du délai d'amélioration des symptômes (TOR30⁺) ($p < 0,001$). Par ailleurs, tous les critères de jugement secondaires introduits dans l'analyse combinée ont atteint leur seuil de signification statistique. Les données des deux études étaient hautement concordantes, ce qui soutient d'autant plus la grande efficacité de l'icatibant dans le traitement de l'AOH dû à un déficit en C1Inh.

Jusqu'ici, l'icatibant s'est avéré inoffensif dans les essais déjà réalisés ou en cours. Aucun effet indésirable grave lié au médicament n'est survenu. Les effets indésirables les plus fréquents ont été des réactions au point d'injection, tels qu'érythème, œdème et, occasionnellement démangeaisons et douleur. Ces symptômes étaient transitoires et se sont corrigés spontanément.

L'icatibant pourrait donc représenter un traitement efficace et sûr des crises aiguës d'AOH dans un proche avenir.

3. L'inhibiteur de la kallibréine ecallantide

L'ecallantide, également appelé DX-88 (Dyax Corp, Cambridge, Massachusetts, États-Unis) est un inhibiteur puissant et spécifique de la kallibréine. Il se lie à la kallibréine pour l'inhiber, ce qui bloque en même temps la production de BK. L'ecallantide est une protéine recombinante qui compte 60 acides aminés et qui est produite par la souche de levure *Pichia pastoris* depuis sa découverte par la technologie d'affichage de

phages. Cette protéine est fondée sur le premier domaine de Kunitz de l'aprotinine, inhibiteur de protéase à large spectre. L'ecallantide est hautement spécifique de la kallibréine plasmatique. Dans une étude de posologie croissante à double insu et contrôlée par placebo, un traitement par ecallantide a amélioré les symptômes des crises d'AOH : 72,5 % des patients traités par ecallantide (29/40) contre 25 % des sujets du groupe placebo (2/8) ont signalé une amélioration significative de leurs symptômes dans les quatre heures [2]. Le médicament a été bien toléré.

4. Le C1-inhibiteur recombinant humain

Pharming Technologies BV (Leiden, Pays-Bas) a développé un C1Inh recombinant humain (rhC1Inh) produit dans le lait de lapines transgéniques. Cette technologie permet la production de grandes quantités de C1Inh. Un produit pharmaceutique stable contenant un rhC1Inh hautement purifié comportant moins de 20 ppm de contaminants a été préparé. Ce rhC1Inh est très similaire au C1Inh extrait du plasma humain, sauf sur le plan de la glycosylation. Cette différence de mode de glycosylation entraîne un raccourcissement significatif de la demi-vie plasmatique par comparaison à celle du concentré de C1Inh dérivé du plasma [3]. Une étude de phase II vient d'être publiée, au cours de laquelle 13 crises d'angioedème héréditaire sévères survenus chez neuf patients souffrant d'AOH par déficit en C1Inh ont été traités sans insu par du rhC1Inh [4]. Cette étude ne comportait pas de bras comparateur. Une rapide amélioration de l'état clinique a été observée dans toutes les crises et environ 80 % des patients traités ont connu un soulagement, puis une quasi disparition de leurs symptômes, dans les deux et 12 heures suivantes, respectivement. Aucun effet indésirable ni réaction immunogène n'était attribuable au médicament, que ce soit par l'intermédiaire des protéines de lapin ou du C1Inh.

Références

- [1] Bork K, Frank J, Grundt B, Schlattmann P, Nussberger J, Kreuz W. Treatment of acute edema attacks in hereditary angioedema with a bradykinin receptor-2 antagonist (Icatibant). *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(6):1497–503.
- [2] Schneider L, Lumry W, Vegh A, Williams AH, Schmalbach T. Critical role of kallikrein in hereditary angioedema pathogenesis: A clinical trial of ecallantide, a novel kallikrein inhibitor. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(2):416–22.
- [3] Van Doorn M, Burggraaf J, van Dam T, Eerenberg A, Levi M, Hack CE, et al. A phase I study of recombinant human C1 inhibitor in asymptomatic patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:876–83.
- [4] Choi G, Soeters MR, Farkas H, Varga L, Obtulowicz K, Bilo B, et al. Recombinant human C1-inhibitor in the treatment of acute angioedema attacks. *Transfusion* 2007;47(6):1028–32.