



Implications dermatologiques de l'omalizumab, un anticorps anti-IgE

Rev Med Suisse 2015; 11: 779-83

**J. Di Lucca-
Chrisment**

Dr Julie Di Lucca-Chrisment
Département de dermatologie
et vénéréologie
Hôpital de Beaumont
CHUV, 1011 Lausanne
julie.di-lucca@chuv.ch

Dermatological implications of omalizumab, an anti-IgE antibody

The Omalizumab is a humanized anti-IgE monoclonal for which the extensive experience of its use in allergic asthma confirms its very good tolerance. By frequent association with asthma, atopic dermatitis is the first dermatological field having tested this biological agent, unfortunately without convincing study at present. Surprisingly, this anti-IgE antibody is also reported as effective in certain non-IgE-mediated diseases including several dermatological indications. Since 2014, the Omalizumab got the indication in Europe for the treatment of chronic spontaneous urticaria after escapement to antihistamines. It also seems promising for prevention of anaphylaxis in mastocytosis and some refractory bullous pemphigoid.

L'omalizumab est un anticorps anti-IgE monoclonal humanisé pour lequel l'expérience large de son utilisation dans l'asthme allergique confirme sa très bonne tolérance. Par association fréquente à l'asthme, la dermatite atopique est le premier champ dermatologique à avoir testé cet agent biologique, malheureusement sans étude convaincante à l'heure actuelle. De façon étonnante, cet anticorps anti-IgE est également rapporté comme efficace dans certaines pathologies non IgE-médiées parmi lesquelles on remarquera plusieurs indications dermatologiques. Depuis 2014 en Europe, l'omalizumab a obtenu l'indication du traitement des urticaires spontanées chroniques après échappement aux antihistaminiques. Il paraît également prometteur dans la prophylaxie de l'anaphylaxie des mastocytoses et certaines pemphigoïdes bulleuses réfractaires.

INTRODUCTION

Le concept de traitement des maladies IgE-médiées par des anticorps anti-IgE a émergé dans les années 1970.¹ Néanmoins, l'élaboration d'un anticorps anti-IgE humanisé et non pourvoyeur d'anaphylaxie a pris presque 30 ans.

En 2000, un agent biologique répondant à ces critères, l'omalizumab, a été mis au point. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé composé d'une structure kappa IgG1 humaine (représentant 95% de la molécule) sur laquelle a été greffée une séquence murine (représentant 5% de la molécule) qui est invisible du système immunitaire lorsqu'il se lie à l'IgE (figure 1).

Grâce à son mécanisme d'action, il n'a pas de potentiel anaphylactogène et diminue l'inflammation allergique (figure 2). Il se lie au domaine Cε3 de l'IgE libre (mais ne peut pas se fixer aux IgE déjà liées aux récepteurs cellulaires) et forme des trimères et/ou des hexamères qui empêchent la liaison des IgE à leur récepteur de haute affinité (FCεRI) présents à la surface des mastocytes et des basophiles, mais induit aussi la diminution de l'expression des récepteurs FCεRI et du relargage des médiateurs contenus dans les mastocytes et les basophiles.

La première application clinique a été l'asthme allergique avec un grand nombre d'essais cliniques témoignant de son efficacité et de sa haute tolérance.⁴ Ainsi, la prévalence du risque d'anaphylaxie est rare (0,05-2%) et comparable à celle de la population générale.

Depuis, de nombreuses implications thérapeutiques dermatologiques, dans des maladies parfois considérées comme non IgE-médiées, ont été décrites.

DERMATITE ATOPIQUE

La première pathologie dermatologique dans laquelle l'omalizumab a été testé est la dermatite atopique. Les premières observations rapportaient une amélioration de dermatite atopique chez des patients traités par omalizumab pour un asthme allergique associé. Ainsi, les premières publications furent encourageantes mais basées sur des séries de petite taille.⁵⁻⁷

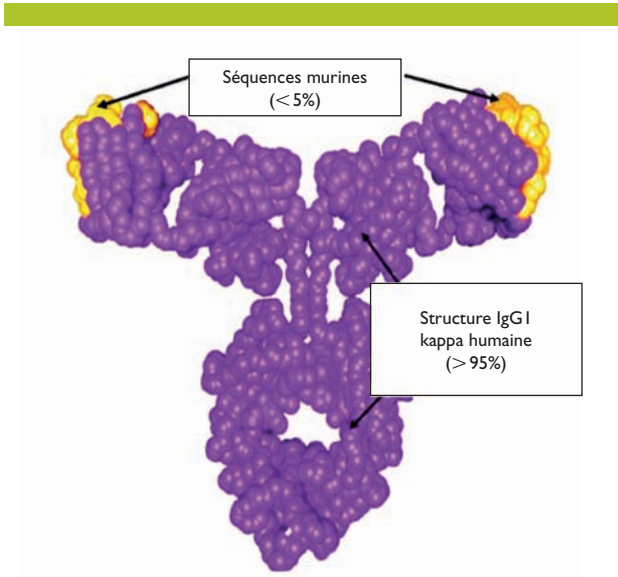


Figure 1. Structure de l'omalizumab²

Une autre série avec de petits effectifs, concernant des dermatites atopiques sans asthme ou rhinite allergique associées, a fourni des résultats discordants.⁸

Par la suite, deux essais contrôlés de bonne qualité démontrèrent que la réponse biologique à l'omalizumab n'est pas systématiquement associée à une réponse clinique dans la dermatite atopique.^{9,10}

L'enjeu reste donc de définir des sous-groupes de dermatite atopique répondant à l'omalizumab (asthme associé? taux IgE sérique ou IgE spécifique? autres biomarqueurs? génétique?).

URTICAIRE CHRONIQUE

L'urticaire chronique spontanée (UCS), anciennement nommée urticaire chronique idiopathique, peut être définie comme l'apparition spontanée et quotidienne, ou quasi quotidienne, de plaques prurigineuses et/ou d'un angio-œdème, pendant six semaines ou plus.

Plus de 1000 patients souffrant d'UCS traité par omalizumab sont rapportés dans la littérature, et trois essais cliniques récents ont démontré une efficacité remarquable dans l'UCS résistant aux antihistaminiques avec un nombre de patients à traiter pour l'obtention d'un bénéfice très bas.¹¹⁻¹³

Depuis août 2014, l'omalizumab est ainsi reconnu et remboursé en Suisse dans l'indication des UCS résistant aux antihistaminiques administrés à 4 fois la dose quotidienne recommandée (figure 3). La dose recommandée d'omalizumab est de 300 mg toutes les quatre semaines quel que soit le taux d'IgE initial. La réponse clinique est majoritairement observée dans les premières semaines de traitement. Il n'existe actuellement aucune recommandation quant à la durée du traitement. Néanmoins, il semblerait que la majorité des patients ayant obtenu une rémission clinique après traitement rechutent à l'arrêt de celui-ci.¹⁵ Une étude récente suggère que l'efficacité et la rapidité d'action restent cependant les mêmes lors des réintroductions.¹⁶

La définition même de l'UCS exclut les autres urticaires chroniques inducibles (physiques) et les vasculites urticariennes. Il existe cependant des cas publiés rapportant également une efficacité de l'omalizumab dans certaines urticaires inducibles (au froid,¹⁷ retardée, à la pression¹⁸) et vasculites urticariennes.^{19,20} Les publications sont par contre contradictoires pour les urticaires solaire^{21,22} et cholinergique.^{23,24}

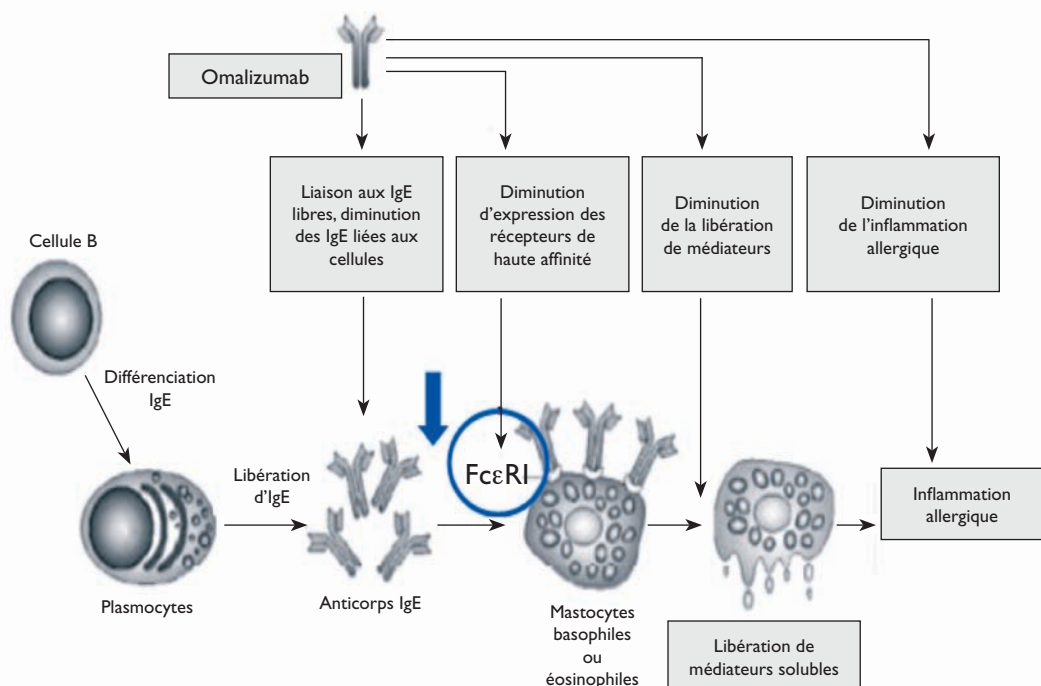


Figure 2. Mécanisme d'action de l'omalizumab³

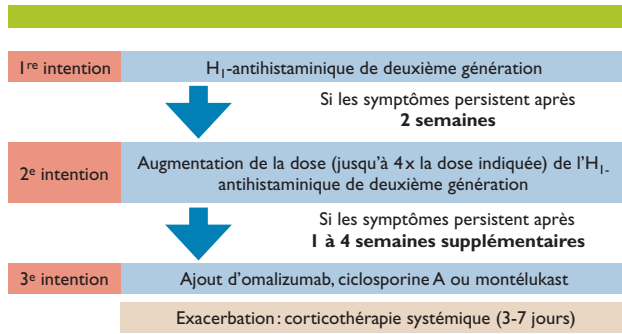


Figure 3. Directives thérapeutiques relatives à l'urticaire de l'EAACI/GA2LEN/EDF/WAO

EAACI: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; GA2LEN: Global Allergy and Asthma European Network; EDF: European Dermatology Forum; WAO: World Allergy Organization.¹⁴

L'urticaire résulte de différents mécanismes physiopathologiques. Il peut s'agir d'une activation des mastocytes par l'intermédiaire de récepteurs membranaires impliqués dans l'immunité innée ou d'une activation des mastocytes par toxicité directe des xénobiotiques. Il peut également s'agir d'une réaction d'hypersensibilité médiée par des anticorps et/ou des lymphocytes T qui se traduit par l'activation des mastocytes. Bien que les IgE, responsables de l'hypersensibilité de type I, aient été longtemps considérées comme la principale cause immunologique responsable de l'activation des mastocytes, cette voie est en fait rare. A ce titre, l'efficacité de l'omalizumab dans cette indication est donc surprenante et encore mal comprise. Elle pourrait s'expliquer par l'abaissement global du seuil de stimulation mastocytaire.

MASTOCYTOSE

La mastocytose cutanée dans la forme de l'urticaire pigmentaire est une maladie indolente qui peut cependant menacer le pronostic vital lors des réactions anaphylactoïdes. Ces dernières peuvent être particulièrement sévères lors de piqûres ou désensibilisation aux hyménoptères. Plusieurs cas publiés rapportent l'efficacité de l'omalizumab comme traitement prophylactique lors des immunothérapies antivenins mais aussi comme traitement curatif des symptômes paroxystiques avec une diminution du taux de tryptases.²⁵

Il n'existe par contre pas de littérature sur l'effet de l'omalizumab dans le prurit lié à l'urticaire pigmentaire.

PEMPHIGOÏDE BULLEUSE

Les patients atteints de pemphigoïde bulleuse souffrent de prurit et de lésions urticariennes souvent associés à une

hyperéosinophilie plasmatique. Certaines études ont démontré que 70% des patients atteints de pemphigoïde bulleuse avaient un taux sérique d'IgE élevé^{26,27} et que certains d'entre eux présentaient également des dépôts IgE sur la jonction dermoépidermique.²⁸

Une série récente rapporte l'efficacité remarquable et rapide de l'omalizumab chez six patients présentant une pemphigoïde bulleuse réfractaire aux corticoïdes systémiques à haute dose et/ou aux immunosuppresseurs classiques.²⁹

Cette dermatose bulleuse auto-immune concerne une population âgée souvent polymorbide qui souffre fréquemment des effets secondaires d'une corticothérapie générale ou d'autres traitements immunosuppresseurs non sélectifs.

Le rôle et la tolérance de cet agent biologique dans cette indication restent à préciser mais semblent intéressants du fait de sa rapidité et de sa sélectivité d'action.

CONCLUSION

Le nombre croissant de publications sur l'omalizumab ont apporté de nouvelles informations sur les rôles des IgE et de leur récepteur dans certaines pathologies dermatologiques pour lesquelles on ne suspectait pas leur implication.

A contrario, les espoirs initialement mis dans le traitement de la dermatite atopique s'avèrent en partie déçus.

Certaines indications thérapeutiques et sous-populations cibles restent à définir par des études cliniques ainsi que l'impact économique de cet agent biologique. ■

Conflit d'intérêts

Novartis: rétribution pour un meeting d'échange d'expériences sur l'urticaire chronique spontanée.

Implications pratiques

- > L'expérience de l'utilisation à grande échelle de l'omalizumab dans l'asthme allergique démontre sa parfaite tolérance
- > L'omalizumab a obtenu l'indication de traitement des urticaires chroniques spontanées résistant aux antihistaminiques administrés à 4 fois la dose quotidienne recommandée
- > Il n'est pas systématiquement associé à une réponse clinique dans la dermatite atopique
- > Il semble prometteur en prophylaxie dans les désensibilisations aux hyménoptères chez des patients atteints de mastocytose
- > Son rôle reste à définir dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse

Bibliographie

- 1 Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495-7.
- 2 Boushey HA. Experiences with monoclonal antibody therapy for allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(Suppl.2):S77-83.
- 3 Baena-Cagnani CE, Gómez RM. Current status of therapy with omalizumab in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:149-54.
- 4 Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003559.



- 5 Belloni B, Ziai M, Lim A, et al. Low-dose anti-IgE therapy in patients with atopic eczema with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1223-5.
- 6 Park SY, Choi MR, Na JI, et al. Recalcitrant atopic dermatitis treated with omalizumab. *Ann Dermatol* 2010;22:349-52.
- 7 Lacombe Barrios JL, Bégin P, Paradis L, et al. Anti-IgE therapy and severe atopic dermatitis: A pediatric perspective. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:832-4.
- 8 Krathen RAI, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:338-40.
- 9 Lyengar SR, Hoyte EG, Loza A, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:89-93.
- 10 * Heil PMI, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G. Omalizumab therapy in atopic dermatitis: Depletion of IgE does not improve the clinical course – a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *Dtsch Dermatol Ges* 2010;8:990-8.
- 11 Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- 12 Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
- 13 ** Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of Omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:925.
- 14 Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-9.
- 15 Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:406-11.
- 16 Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol* 2014;150:288-90.
- 17 Le Moing A, Bécourt C, Pape E, et al. Effective treatment of idiopathic chronic cold urticaria with omalizumab: Report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:e99-101.
- 18 Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticarial: A case report. *Allergy* 2010;65:138-9.
- 19 Kai AC, Flohr C, Grattan CE. Improvement in quality of life impairment followed by relapse with 6-monthly periodic administration of omalizumab for severe treatment-refractory chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:651-2.
- 20 Sussman G, Hébert J, Barron C, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:170-4.
- 21 Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:1563-5.
- 22 Waibel KH, Reese DA, Hamilton RG, Devillez RL. Partial improvement of solar urticaria after omalizumab. *Allergy Clin Immunol* 2010;125:490-1.
- 23 Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008;63:247-9.
- 24 Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:e127-9.
- 25 * Sokol KC, Ghazi A, Kelly BC, Grant JA. Omalizumab as a desensitizing agent and treatment in mastocytosis: A review of the literature and case report. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:266-70.
- 26 Dimson OGI, Giudice GJ, Fu CL, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2003;120:784-8.
- 27 Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KA. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:704-5.
- 28 Provost TT, Tomasi TB. Immunopathology of bullous pemphigoid. Basement membrane deposition of IgE, alternate pathway components and fibrin. *Clin Exp Immunol* 1974;18:193-200.
- 29 * Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:468-74.

* à lire

** à lire absolument