

# L'omalizumab (Xolair®), un anticorps monoclonal anti-IgE pour traiter l'asthme sévère

## *Omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody to treat severe asthma*

**A. Michils<sup>1</sup> et J. Sternon<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Département de Pneumologie, Hôpital Erasme, <sup>2</sup>Hôpital Erasme et C.U.M.G.-U.L.B.

### RESUME

*L'omalizumab (Xolair®) est le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique bientôt disponible pour le traitement de l'asthme allergique sévère. En neutralisant les Ac IgE, il exerce une action anti-inflammatoire dont l'effet s'est montré bénéfique dans le traitement de l'asthme allergique, en particulier l'asthme sévère pour lequel l'arsenal thérapeutique actuel reste décevant et associé à de nombreux effets secondaires alors que l'omalizumab est bien toléré.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 167-72*

### ABSTRACT

*Omalizumab (Xolair®) is the first representative of a new therapeutical class, which will be soon available in severe allergic asthma. By neutralizing Ac IgE, omalizumab fulfils an anti-inflammatory action of which the effect has been shown beneficial in the treatment of severe allergic asthma and particularly in severe asthma for which the therapeutical arsenal is for the time being disappointing and associated to frequent side effects there where omalizumab is well tolerated.*

*Rev Med Brux 2006 ; 27 : 167-72*

*Key words : severe asthma, immunoglobulin E, anti-IgE, monoclonal antibody*

### INTRODUCTION

Environ 5 % des patients asthmatiques souffrent d'un asthme sévère, mal contrôlé malgré un traitement régulier par les combinaisons d'un corticoïde inhalé et d'un  $\beta$ -2-mimétique à longue durée d'action, un antagoniste des leucotriènes, de la théophylline voire parfois un corticoïde systémique tels que recommandé par les *guidelines* internationales<sup>1</sup>.

Une étude récente (GOAL) a montré que 38 % des patients asthmatiques traités pourtant par des combinaisons de hautes doses de stéroïde inhalé et de  $\beta$ -2-mimétique à longue durée d'action (fluticasone 1.000  $\mu$ g/jour et salmétérol 100  $\mu$ g/jour) vivaient avec un asthme mal contrôlé<sup>2</sup>.

Ces patients souffrant d'un asthme sévère, outre leur inconfort quotidien, sont à risque d'exacerbation sévère entraînant non seulement des coûts directs (hospitalisation et soins de santé) et indirects (perte de jour d'activité) mais surtout un excès de mortalité frappant des patients souvent jeunes et par ailleurs en

bonne santé<sup>3-5</sup>.

Après avoir détecté et traité les facteurs aggravants de comorbidité (exposition allergénique professionnelle ou domestique, reflux gastro-œsophagien, sinusite chronique, mal observance aux traitements, etc.), les options thérapeutiques qui sont actuellement disponibles pour traiter cette catégorie de malades (corticoïdes oraux, ciclosporine, metothrexate, etc.) sont associées à d'importants effets indésirables.

L'omalizumab, premier médicament d'une nouvelle classe visant à neutraliser les anticorps (Ac) IgE, a récemment été évalué dans le traitement des maladies allergiques y compris l'asthme. C'est dans le traitement de l'asthme sévère que le bénéfice apparaît le plus marqué<sup>6</sup>.

Dans cet article seront revus l'historique de la mise au point de ce nouveau traitement ainsi que les arguments qui en font un outil d'avenir pour le traitement de l'asthme sévère.

## LE ROLE DES IgE DANS L'ASTHME

L'atopie, c'est-à-dire la propension à produire des Ac IgE contre les allergènes de l'environnement, est le principal facteur de risque isolé (comptant pour 40-50 % du risque à elle seule !) pour le développement de l'asthme<sup>7</sup>. De plus, il existe une corrélation entre le taux d'IgE total et d'une part, le niveau de symptômes asthmatiques<sup>8</sup> et d'autre part le degré d'hyperréactivité bronchique<sup>9</sup>, caractéristique essentielle de l'asthme. Enfin, l'asthme dit non allergique est également associé à des taux d'IgE totaux supérieurs à ceux observés dans la population générale<sup>10</sup>.

Les IgE sont donc associés au développement de l'asthme. Cependant, pour démontrer de manière formelle une relation causale entre l'IgE et l'asthme, il faudrait montrer une amélioration de l'asthme après neutralisation des IgE.

### LA REDUCTION DES TAUX D'IgE : UN REVE IMPOSSIBLE ?

Les Ac IgE spécifiques d'un allergène sont produits par les lymphocytes B sous le contrôle des lymphocytes T auxiliaires, de type TH2, et plus spécifiquement par la sécrétion d'interleukines (IL4 et IL13, ...) <sup>7</sup>. Ils passent dans le torrent circulatoire et vont ensuite se fixer par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de forte (FceRI) et de faible (FceRII) affinité présents à la surface de nombreuses cellules impliquées dans l'asthme, dont les mastocytes largement distribués aux portes d'entrée de l'organisme (peau, conjonctive, muqueuses respiratoire et digestive).

Lorsque l'allergène spécifique pénètre dans l'organisme, la liaison Ag-IgE ou plus exactement la formation d'un pont par l'Ag se fixant à 2 Ac IgE, déclenche l'activation du mastocyte et la libération de médiateurs chimiques pro-inflammatoires responsables de la réaction allergique (Figure 1).

Il y a environ 150.000 récepteurs à IgE par mastocyte et des basophiles, et l'occupation de 10 % d'entre eux seulement suffit à produire une activation significative des mastocytes (50 % de l'activation maximale). Or l'occupation de 10 % de récepteurs FceRI est assurée par des taux d'IgE très bas (1-2 unités/ml) ce qui impose donc une réduction massive des taux d'IgE pour diminuer la réactivité des cellules cibles. Une telle réduction peut sembler illusoire mais c'est sans compter avec le mécanisme naturel de la régulation du nombre des récepteurs FceRI à la surface des basophiles par les taux d'IgE circulants qui a été élucidé, au moins en partie, pendant la phase de développement des traitements anti-IgE. Lorsque le taux d'IgE circulants diminue, la densité des récepteurs FceRI à la surface des basophiles se réduit considérablement (jusqu'à 100 fois moins) aboutissant donc à une moindre réactivité de la cellule, lorsque le taux d'Ac IgE diminue<sup>11,12</sup>.

Ce phénomène d'auto-régulation du nombre de récepteurs FceRI concerne aussi les cellules présentatrices d'antigène qui en captant l'allergène via les IgE présents à leur surface facilite le développement d'une réponse immune TH2 de type allergique<sup>13</sup>.

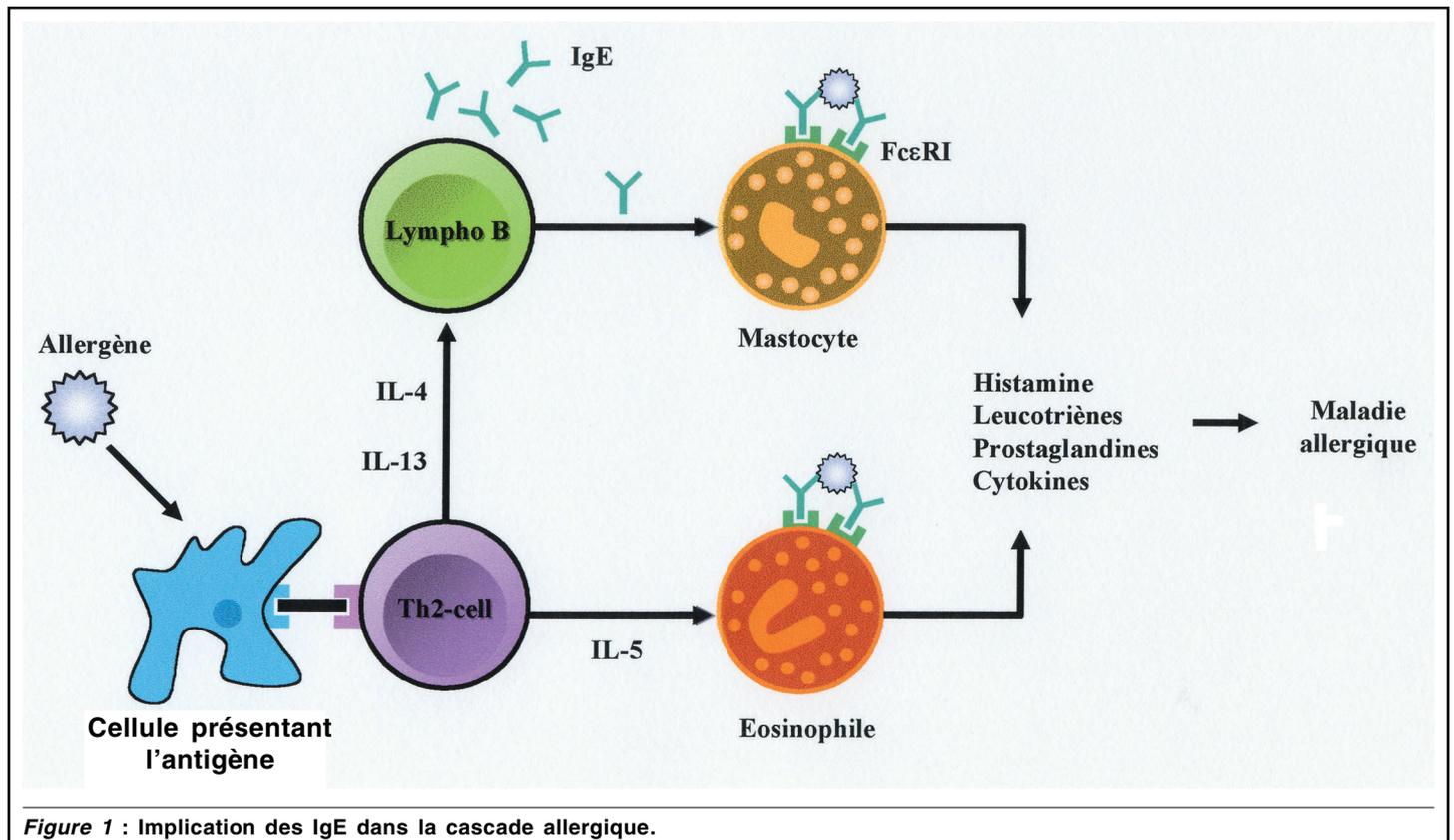


Figure 1 : Implication des IgE dans la cascade allergique.

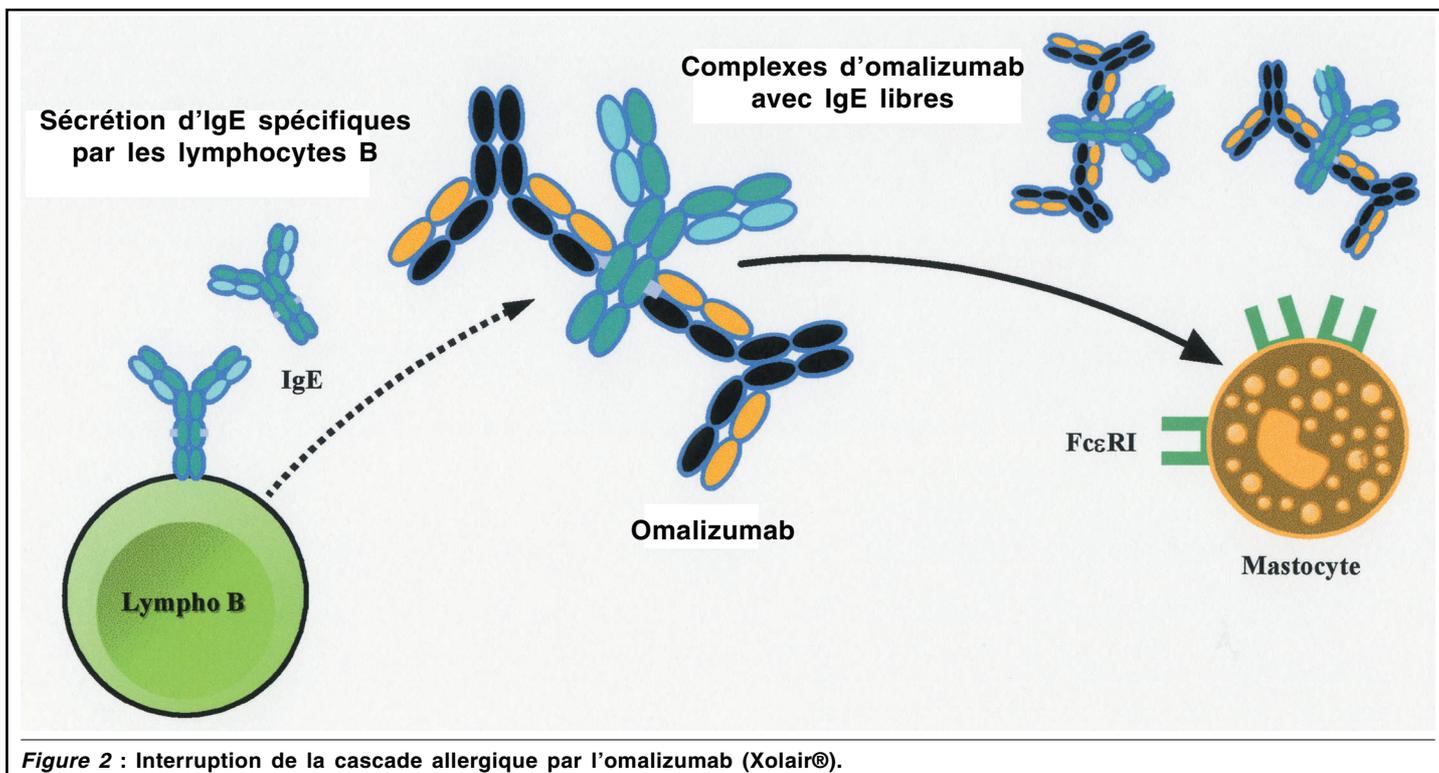


Figure 2 : Interruption de la cascade allergique par l'omalizumab (Xolair®).

## UN ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-IgE : CONCEPT ET MODE D'ACTION

L'omalizumab est un anticorps monoclonal de souris (IgG) humanisé à 95 % pour éviter la sensibilisation des patients aux protéines de souris, dirigé contre le segment Fc de l'IgE humaine, par lequel celui-ci se fixe aux récepteurs<sup>6</sup>.

Le complexe ainsi formé (1 Ac IgE humaine pour 2 Ac monoclonaux anti-IgE) rend impossible la liaison de l'Ac IgE aux mastocytes et la cascade allergique (Figure 2)<sup>6</sup>.

Après l'injection sous-cutanée d'une dose adéquate d'omalizumab (voir plus loin), on note une diminution quasi complète et rapide du nombre des IgE circulants libres. Les complexes (1 IgE humaine pour 2 IgG anti-IgE) n'étant que progressivement éliminés par le système réticulo-endothélial (2-3 semaines), les taux d'IgE circulants totaux (libres + complexés) détectés par le radio-immuno essai habituel sont augmentés<sup>16</sup>.

On note aussi une réduction marquée ( $\times 10^2$ ) du nombre de récepteurs à IgE (FcεRI) non seulement à la surface des basophiles<sup>11</sup> mais aussi à la surface des cellules dendritiques (DC) bronchiques ( $\pm 50\%$ )<sup>14</sup>.

On remarque par ailleurs d'autres effets anti-inflammatoires de l'omalizumab car de nombreuses cellules du système immunitaire (mastocytes, basophiles, DC, éosinophiles, lympho T, etc.) possèdent des récepteurs à IgE (FcεRI et FcεRII). Ainsi le nombre d'éosinophiles présents dans l'expectoration induite des patients asthmatiques diminue<sup>15</sup>.

De même les taux circulants d'interleukines pro-inflammatoires (IL4, IL5, IL13, etc.) diminuent également<sup>6</sup>. L'ensemble de ces données indique que l'omalizumab peut être considéré comme un authentique traitement anti-inflammatoire.

## LES DOSAGES DE L'ANTI-IgE

Pour être efficace, la dose d'omalizumab (Xolair®) doit être ajustée à la quantité d'IgE présente dans l'organisme : 0,016 mg/kg par UI/ml d'IgE soit 150 mg-375 mg d'omalizumab injectés par voie sous-cutanée toutes les deux à quatre semaines. Les taux très élevés d'IgE ( $> 700$  UI/ml) et un excès de poids trop important ( $> 150$  kg) ont dès lors constitué des critères d'exclusion pendant la phase d'essais cliniques.

## LES ETUDES CLINIQUES DE L'OMALIZUMAB

En cas d'asthme modéré à sévère (selon les *guidelines* GINA de 2002), plusieurs études multicentriques en double aveugle, de durée variable (3 mois à 1 an), ont comparé l'efficacité de l'omalizumab *versus* placebo en ajout à un corticoïde inhalé, à un β-2-mimétique de longue durée d'action, à un corticoïde systémique<sup>16-27</sup>. Il s'agissait de patients souffrant d'un asthme allergique avec un taux d'IgE total variant de 30 UI/ml à 700 UI/ml et des IgE spécifiques contre au moins un allergène non saisonnier. La dose d'omalizumab administrée pendant ces études était de 0,016 mg/kg/UI/ml d'IgE (150-375 mg) par voie sous-cutanée toutes les 2 à 4 semaines.

Une analyse *poolée* des résultats des principales études<sup>27</sup> regroupant 4.308 patients dont 93 % souffrant d'asthme sévère et dont 2.511 patients ont été traités

par l'omalizumab, a montré une réduction de 38,3 % d'exacerbations sévères nécessitant un traitement par un corticoïde systémique et de 47 % de crises nécessitant une visite en urgence au cabinet du médecin. Le nombre de prises en charge dans un service d'urgence pour crise d'asthme est réduit de 61 % dans le groupe omalizumab ainsi que le nombre d'admissions à l'hôpital (- 52 %).

Dans certaines de ces études, la corticothérapie systémique a pu être interrompue chez  $\pm 50$  % des patients traités par omalizumab. De même, on a noté une réduction significative des doses de stéroïde inhalé ( $\pm 50$  %) conduisant parfois à l'interruption de leur administration (30 % des sujets).

Enfin les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse à l'omalizumab sont identifiés. Il s'agit d'un VEMS  $\leq 65$  % de la valeur prédite, d'une dose de corticoïde inhalé  $\geq 800$   $\mu\text{g}/\text{jour}$  d'équivalent béclométasone et d'une exacerbation sévère ayant nécessité une hospitalisation dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude<sup>25</sup>.

Ces données ont été confirmées et complétées par la dernière grande étude contrôlée multicentrique publiée en 2004, l'étude INNOVATE<sup>26</sup> incluant 419 patients (adultes et adolescents), d'une durée de 28 semaines. Ils souffraient d'un asthme allergique sévère mal contrôlé par un traitement comprenant de hautes doses de stéroïdes inhalés associés à des  $\beta$ -2-mimétiques à longue durée d'action, avec persistance des symptômes respiratoires, d'une fonction respiratoire dégradée (VEMS  $< 80$  % de la valeur prédite) et survenue d'au moins une exacerbation sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude. Pour le reste, les critères d'inclusion (taux d'IgE, etc.) étaient globalement semblables à ceux des études précédentes. Les résultats montrent que le taux d'exacerbations est significativement abaissé dans le groupe omalizumab comparé au groupe placebo (0,68 vs 0,91 – p : 0,042) et plus encore le taux d'exacerbations sévères (0,24 vs 0,48 – p : 0,002) (Figure 3). Enfin, on note un effet positif mais modeste sur le VEMS (+ 2,8 % en fin d'étude dans le groupe omalizumab comparé au groupe placebo) ainsi qu'une amélioration des scores de symptômes et de la qualité de vie plus marqués dans le groupe de patients traités par omalizumab.

En conclusion, l'ensemble des études cliniques, réalisées à ce jour, démontre un bénéfice incontestable du traitement par omalizumab chez les patients souffrant d'un asthme allergique non contrôlé par les traitements classiques et, plus spécialement, chez les patients souffrant d'asthme sévère.

La majorité (50 à 80 %) des patients asthmatiques souffrent de rhinite allergique<sup>28</sup>. Les deux conditions ont des mécanismes pathogéniques semblables, médiés, entre autres, par les Ac IgE.

Deux études récentes ont mis en évidence un

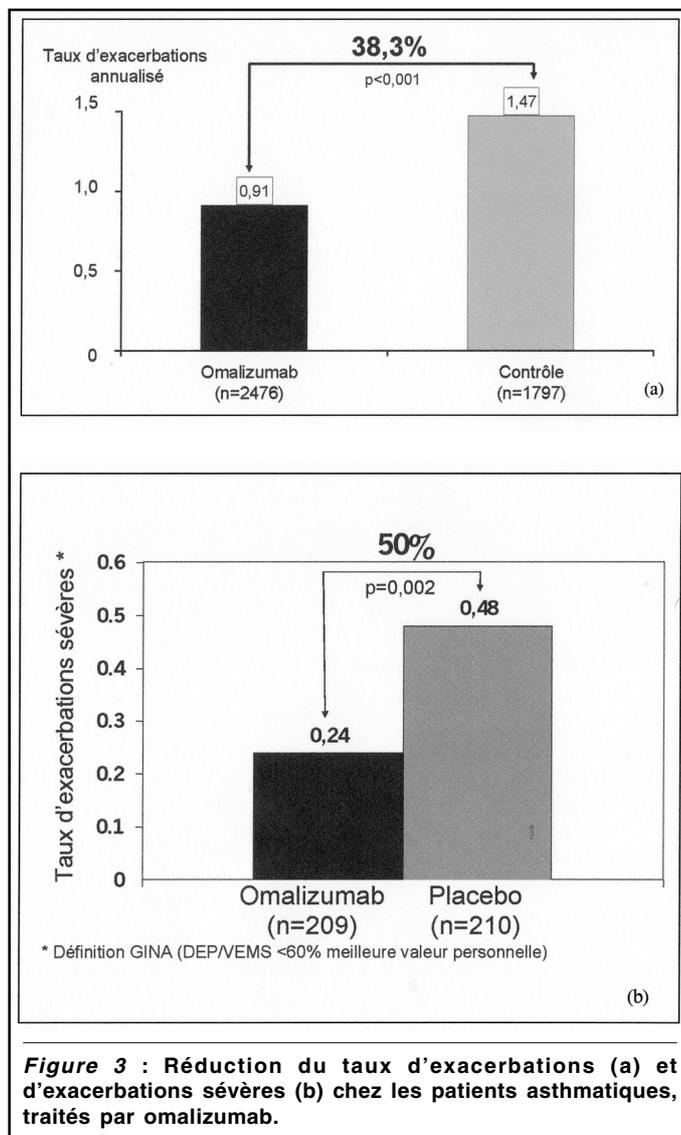


Figure 3 : Réduction du taux d'exacerbations (a) et d'exacerbations sévères (b) chez les patients asthmatiques, traités par omalizumab.

effet bénéfique de l'omalizumab sur les symptômes de rhinite et sur l'impact de la rhinite sur la qualité de vie des patients asthmatiques<sup>6</sup>. Un effet bénéfique avait déjà été démontré chez des patients souffrant de rhinite isolée<sup>6</sup>.

## LES EFFETS INDESIRABLES DE L'OMALIZUMAB

A ce jour, plusieurs milliers de patients ont été traités avec l'omalizumab durant des périodes parfois prolongées (jusqu'à 52 semaines) au cours des essais cliniques mentionnés dans le paragraphe précédent<sup>16-27</sup>. Globalement, la fréquence des effets indésirables, recensés chez les patients traités par omalizumab, est comparable à celle observée dans les groupes contrôles (Tableau<sup>6</sup>). Tout au plus, on note une très discrète augmentation de l'incidence de la fatigue (0,5 % vs 0,1 %), des *rashs* cutanés (0,4 % vs 0 %) et des cas d'urticaires (0,4 % vs 0,1 %) post-injection chez les patients traités par omalizumab. Un cas de choc anaphylactique a été rapporté après l'injection d'omalizumab mais a finalement été attribué à la prise concomitante d'antibiotiques. On n'a pas noté d'augmentation de l'incidence de parasitoses y compris au sein d'un groupe de patients vivant dans une zone d'endémie parasitaire (Brésil).

**Tableau : Effets secondaires survenant chez  $\geq 5$  % des patients dans toutes les études contrôlées.**

	Omalizumab (%) N = 3.678	Contrôle (%) N = 2.452*
Tous effets secondaires confondus	74,8	75,2
Infections respiratoires supérieures	15,7	15,7
Céphalées	15,5	15,6
Pharyngite	14,4	15,9
Sinusite	10,1	12,0
Maux de gorge	6,4	6,0
Toux	5,9	7,1
Bronchite	5,2	5,6
Rhume	5,0	6,6

\* Placebo ou thérapie standard.

Le risque de néoplasie induite par l'injection d'omalizumab a été évoqué en raison d'une fréquence accrue du nombre de néoplasies malignes (quasi exclusivement des tumeurs solides de nature diverse) dans les groupes de patients traités par omalizumab par rapport aux groupes contrôles (25 patients - 0,5 % vs 5 patients - 0,2 %). Cependant l'analyse attentive de ces cas de néoplasies, par un panel d'oncologues indépendants, a permis d'écarter un lien entre le traitement par omalizumab et la survenue de cancers : dans la plupart des cas, l'apparition des tumeurs précédait ou était concomitante au début du traitement par omalizumab. Par ailleurs, le rythme de croissance des tumeurs n'a pas été affecté par le traitement anti-IgE. La *Food and Drug Administration* a maintenu son autorisation à la poursuite des études cliniques avec l'omalizumab sur le territoire américain et a autorisé sa commercialisation en 2003. Depuis lors, environ 40.000 patients sont traités par omalizumab et une surveillance attentive n'a pas mis en évidence une incidence anormalement élevée de cancers chez ces patients.

## LES CRITERES DE REMBOURSEMENT

Compte tenu du coût (environ 400 €/injection lors de sa mise sur le marché en Belgique), sa prescription sera soumise à des critères stricts de remboursement avec justificatif fourni par un médecin spécialiste en pneumologie. Il ne sera administré qu'en complément des thérapies classiques (combinaisons de bronchodilatateur à longue durée d'action et de stéroïde inhalé à hautes doses). Enfin, l'autorisation de remboursement sera réévaluée 16 semaines après l'instauration du traitement et son maintien dépendra de la démonstration objective d'une amélioration de la qualité de vie du patient évaluée à l'aide du questionnaire de Juniper.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Global Initiative for Asthma (GINA) : Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659 issued January 1995 (updated 2002, 2003 ; accessed 26 October 2004)
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J *et al* for the GOAL investigators group : Can guideline-defined asthma control be achieved ? The Gaining Optimal Asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 836-44
3. Tough SC, Hessel PA, Ruff M, Green FH, Mitchell I, Butt JC : Features that distinguish those who die from asthma from community controls with asthma. *J Asthma* 1998 ; 35 : 657-65
4. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM : Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1804-9
5. Antonicelli L, Bucca C, Neri M *et al* : Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004 ; 23 : 723-9
6. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J : Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases : an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005 ; 35 : 408-16
7. Holt PG, Macaubas C, Stumbler PA, Sly PD : The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999 ; 402 : 812-23
8. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD : Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991 ; 10 : 1067-71
9. Sunyer J, Anto JM, Sabria J *et al* : Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995 ; 95 : 699-706
10. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG : Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989 ; 230 : 271-7
11. MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC *et al* : *In vivo* Down regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997 ; 158 : 1438-45
12. MacGlashan DW Jr, Lichtenstein LM, McKenzie-White J *et al* : Upregulation of FcepsilonRI on human basophils by IgE antibody is mediated by interaction of IgE with FcepsilonRI. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 104 : 492-8
13. Maurer D, Ebner C, Reininger B *et al* : The high affinity receptor FcepsilonRI mediates IgE dependent allergen presentation. *J Immunol* 1995 ; 154 : 6285-90
14. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB : Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcepsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 : 1147-54
15. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M *et al* : The effects of anti-IgE (omalizumab) treatment on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 583-93
16. Busse W, Corren J, Lanier BQ *et al* : Omalizumab anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 184-90
17. Soler M, Matz J, Townley R *et al* : The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 254-61
18. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H : Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004 ; 59 : 701-8

19. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J *et al* : Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). *Allergy* 2004 ; 59 : 709-17
20. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J *et al* : Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004 ; 34 : 635-8
21. Buhl R, Hanf G, Soler M *et al* : The anti-IgE antibody omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with allergic asthma. *Eur Respir J* 2002 ; 20 : 1088-94
22. Finn A, Gross G, Van Bavel J *et al* : Omalizumab improves asthma-related quality of life in patients with severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 278-84
23. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J : Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001 ; 17 : 233-40
24. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M : Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 111 : 87-90
25. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry W, Freeman P, Fox H : Predicting response to omalizumab, an anti-IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004 ; 125 : 1378-86
26. Humbert M, Beasley R, Ayres 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 : 309-16
27. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N *et al* : The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005 ; 60 : 302-8
28. Bousquet J, Van Cauwenberg G, Khaeltaev N, Aria workshop group : World Health Organisation. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 (Suppl 5) : S147-S334

**Correspondance et tirés à part :**

A. MICHILS  
Hôpital Erasme  
Département de Pneumologie  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles

Travail reçu le 10 février 2006 ; accepté dans sa forme définitive le 9 juin 2006.