

Ac monoclonaux en Pneumo-Allergologie

Palivizumab, Omalizumab

J.L. Rittié

Hôpital des Enfants, Toulouse

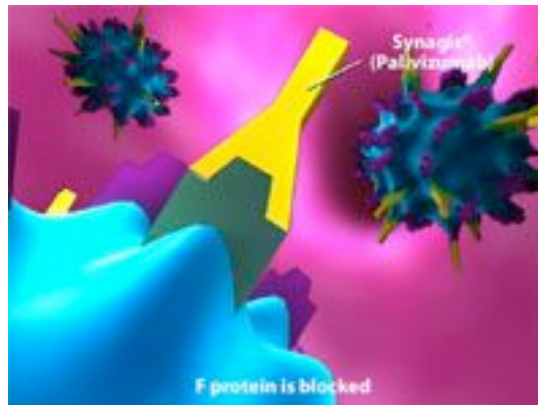


Particularités communes

- ❑ Ac monoclonaux « humanisés »
- ❑ AMM 1999 pour le palivizumab, 2006 pour omalizumab
- ❑ Activité neutralisante par fixation sur une protéine virale ou sur les IgE
- ❑ Intérêt évident mais indications et utilisations restreintes: prescription hospitalière
- ❑ Coût élevé

Palivizumab (SYNAGIS®)

- ❑ Ac monoclonal de type IgG1k
- ❑ Dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS: inhibe la fusion cellulaire (non thérapeutique)
- ❑ Reconnaît 389 souches de VRS



Effacité clinique: étude Impact-VRS

Etude randomisée, double aveugle, contrôlée vs placebo
 1502 patients, enfants à haut risque
 Critère principal d'efficacité: taux d'hospitalisation pour VRS
 Critères 2nd: 40 % de diminution j. avec O2
 Prématurés sans DBP +++
 Cardiopathie congénitale: - 55 %

	Placebo	Palivizumab	% Reduction (95% CI)	P Value
Primary analysis (incidence of RSV hospitalizations)*	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Alternative analysis (Kaplan-Meiert)	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Sensitivity analyses				
Dropout before 150 days and no endpoint‡	53/500 (10.6%)	49/1002 (4.9%)	55% (38, 72)	<.001
Respiratory hospitalization but no RSV test done§	56/500 (11.2%)	54/1002 (5.4%)	52% (35, 69)	<.001
Primary inclusion populations				
Premature (no BPD)	19/234 (8.1%)	9/506 (1.8%)	78% (66, 90)	<.001
BPD	34/266 (12.8%)	39/496 (7.9%)	39% (20, 58)	.038



- 55 %

Impact-RSV study. Pediatrics 1998;102:531.

Indications (5 injections IM)

□ AMM:

- Prétermes de moins de 35 sem. AG et de moins de 6 mois au moment de l'épidémie
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour DBP au cours des 6 derniers mois
- Enfant de moins de 2 ans atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique
- Remboursement soumis à conditions

□ SFP:

- Terme inférieur à 32 sem.

□ Hors AMM:

- Mucoviscidose, chirurgie thoracique néonatale, ... ?

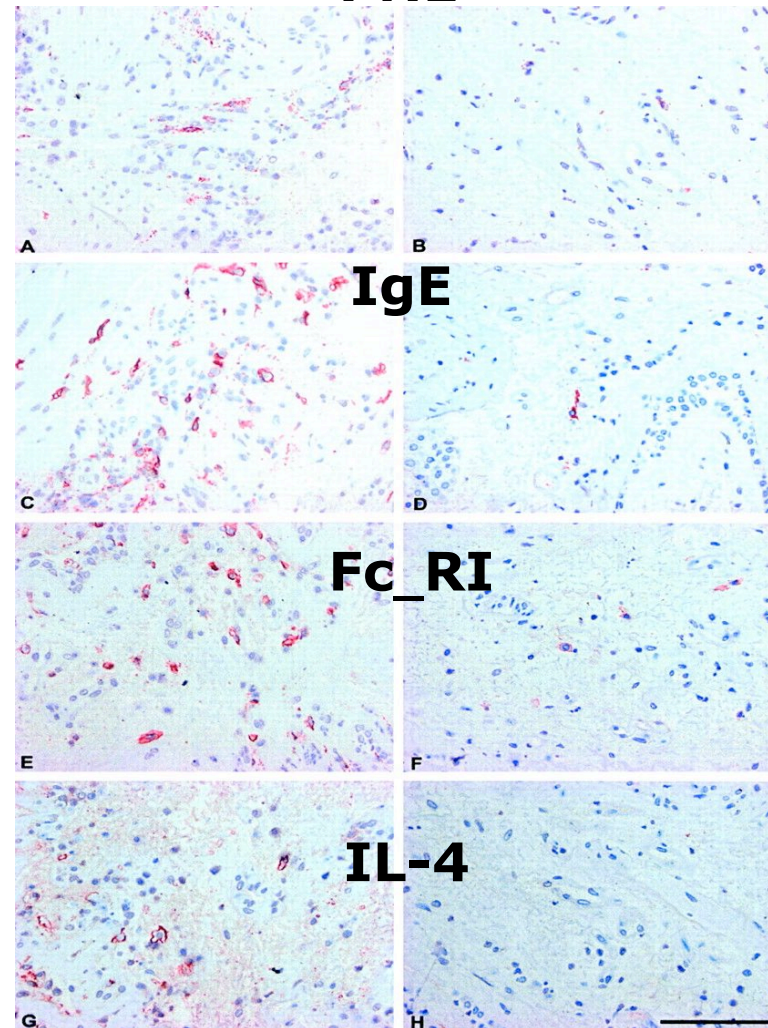
Omalizumab: Xolair®

□ Mécanismes d'action

- Ac monoclonal recombinant humanisé anti-IgE
- Liaison sur chaîne lourde IgE libres (C₃ domain)
- Empêche l'interaction avec Fc_{RI}
- ↘ libération des médiateurs de l'inflammation (Histamine, leucotriènes, cytokines...)
- ↘ synthèse IgE
- ↘ expression FcR_I et FcR_{II} sur PNE et mastocytes
- Élimination urinaire du complexe anti-IgE/IgE

Effets du Xolair® sur l'Inflammation Bronchique

Placebo Xolair 16 sem



Effficacité du Xolair® dans l'asthme

Walker S et al. Anti-IgE for chronic asthma. The Cochrane Library, Issue 3, 2003

- méta-analyse basée sur 8 études (n = 2037) contrôlées randomisées contre placebo
- asthme modéré à sévère
- ↘ besoins en corticoïdes oraux
- ↘ du nombre des exacerbations
- ↘ hospitalisations ↘ consultations en urgence
- ↗ qualité de vie
- bonne tolérance à court terme

Xolair® Indications

□ AMM aux Etats-Unis

- > 12 ans
- 1 ou plusieurs tests cutanés positif(s)
- asthme allergique persistant modéré ou sévère mal contrôlé par corticothérapie inhalée
- 0,016 mg/kg/IgE SC toutes les 2 ou 4 semaines (abaques)

□ Europe (France 2006)

- Dès 12 ans
- asthme allergique mal contrôlé malgré traitement optimal (CSI, _2+LDA,CSO)
- **En plus** du traitement de fond bien observé
- IgE < 700 UI/ml

Consensus GINA

Stade	Asthme	β_2 -mimétiques inhalés d'action rapide à la demande	Traitement journalier	Autres alternatives thérapeutiques
1	Intermit.	≤ 1 semaine	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Pas nécessaire 	
2	Persistant léger	≤ 3 à 4 par jour	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Corticoïde inhalé (faible dose) 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Théophylline retard ou ❑ Antileucotriène ou ❑ Cromone
3	Persistant modéré	≤ 3 à 4 par jour	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Corticoïde inhalé (dose faible à modérée) + β_2-mimétique inhalé de longue durée d'action 	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Corticoïde inhalé + théophylline retard ou ❑ Corticoïde inhalé + β_2-mimétique de longue durée d'action par voie orale ou ❑ Corticoïde inhalé seul à plus forte dose ou ❑ Corticoïde inhalé + antileucotriène
4	Persistant sévère	≤ 3 à 4 par jour	<ul style="list-style-type: none"> ❑ Corticoïde inhalé (forte dose) ❑ + β_2-mimétique inhalé de longue durée d'action + si besoin : <ul style="list-style-type: none"> ❑ Théophylline retard et/ou ❑ Antileucotriène ❑ Corticoïdes <i>per os</i> et/ou β_2-mimétique de longue durée d'action par voie orale 	



❑ **AC MONOCLONAUX**

Conditions de prescription

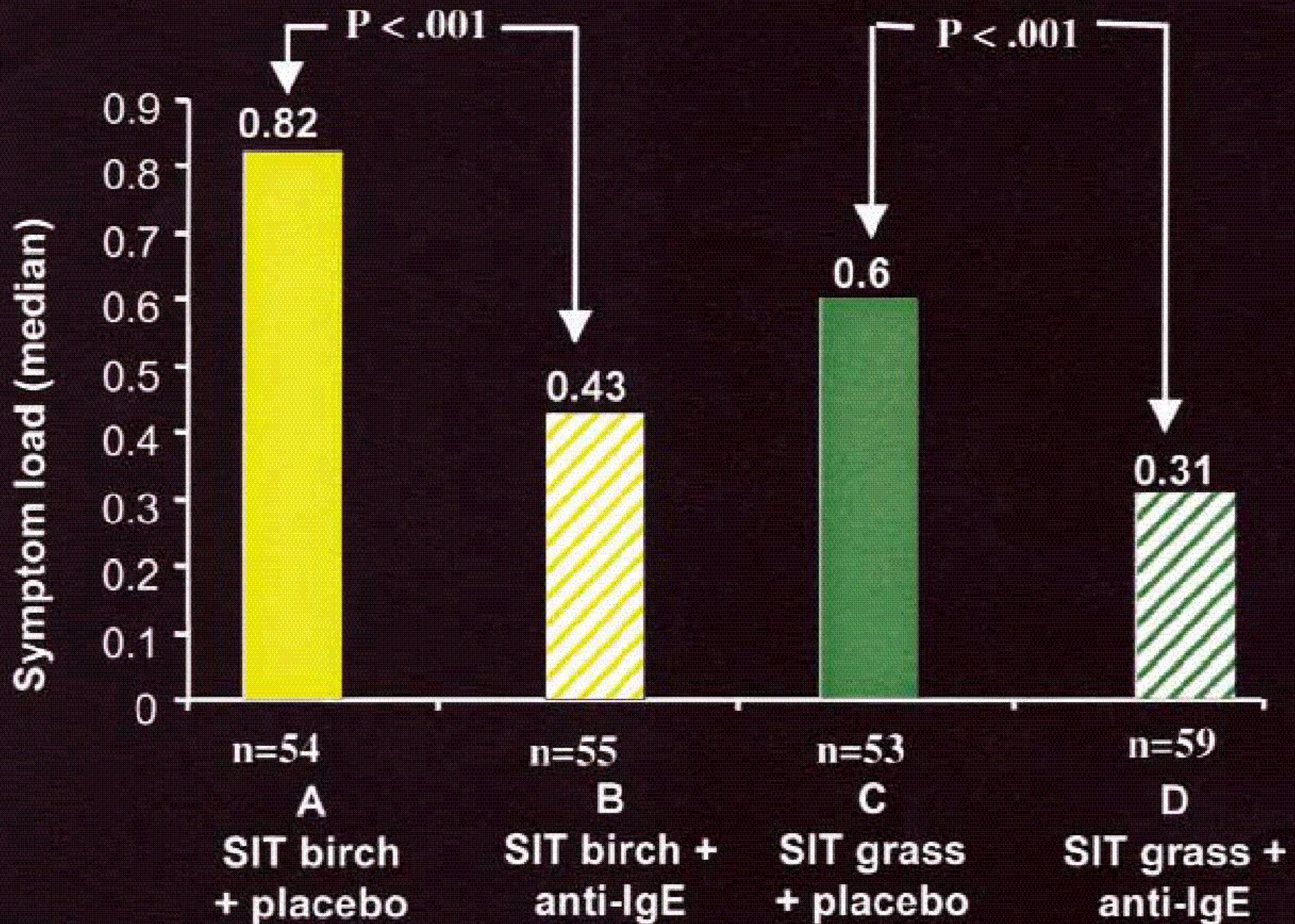
- ❑ Prescription et délivrance hospitalières
- ❑ Poudre à reconstituer
- ❑ Voie IM
- ❑ Posologie dépend du poids et des IgE totales (30 à 700 UI/mL)
- ❑ Rythme: toutes les 2 à 4 semaines
- ❑ Durée ?

Omalizumab et ITS dans la rhinite allergique

Kuehr J et al. JACI 2002;109:274-80

- Étude randomisée en double aveugle contrôlée multicentrique en Allemagne
- Enfants de 6 à 17 ans avec rhinite allergique intermittente aux graminées ou bouleau
- Étude efficacité anti-IgE en plus de l'ITS sur :
 - la sévérité des symptômes
 - la consommation de médicament

A. Entire pollen-season (birch and grass)



Omalizumab et ITS dans la rhinite allergique

Kuehr J et al. JACI 2002;109:274-80

- **Consommation médicamenteuse**
 - groupe ITS-bouveau : ▼ 78% ($p < 0.001$)
 - groupe ITS-graminées : ▼ 81% ($p = 0.001$)
- **Sévérité des symptômes**
 - ▼ du score quotidien moyen (0.4 vs 0.24; $p < 0.001$)
- **Tolérance**
 - aucun effet secondaire grave
 - quelques céphalées...

Omalizumab et Eczema atopique

- PG Vigo et al. J Am Acad Dermatol 2006
 - 7 patients (7-56 ans) Sd dermo-respiratoire
 - IgE totales 265 à 2020 UI/mL
 - Amélioration du score de gravité de la DA
 - Diminution des poussées
- Krathen et al. J Am Acad Dermatol 2005
 - 3 patients, EA sévère
 - IgE totales 5440 à 24400 UI/mL
 - Pas d'amélioration