
HYPERSENSIBILITÉ ET THÉRAPIES CIBLÉES

FOCUS SUR LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Dr Hélène GENIAUX
Centre régional de Pharmacovigilance
lundi 3 octobre 2016



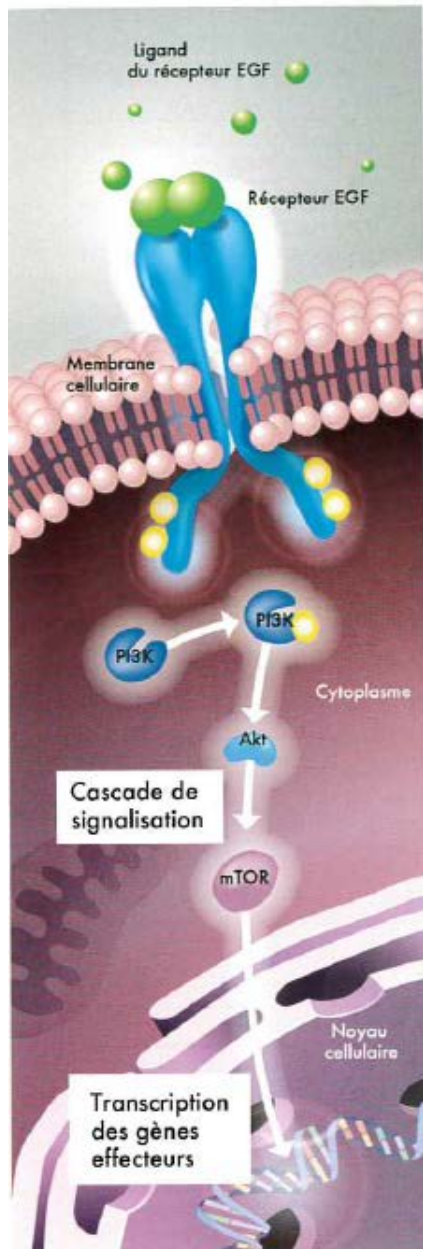
Thérapies ciblées

- Anticorps monoclonal : « mab »
 - = IMMUNOGLOBULINE (Ac) de type IgG ne reconnaissant qu'un seul épitope sur un antigène donné → macromolécules protéiques (PM > 150 kDa)
 - Inutilisable per os → voies parentérales
- ...mais pas que
 - Inhibiteurs de tyrosine kinase « inib » (PO)
 - Inhibiteurs de sérine thréonine kinase « rolimus »

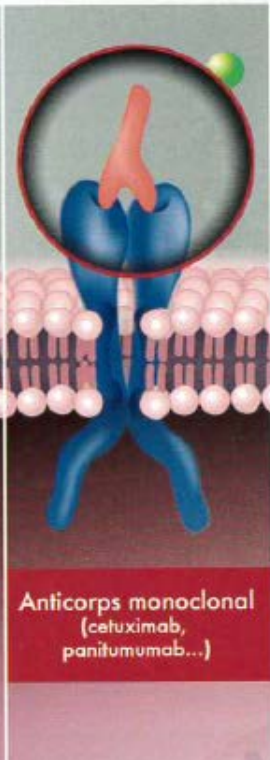
Classification thérapies ciblées

Mécanisme action	Cible	Molécules	Spécialités
Anticorps monoclonaux	Récepteurs HER	Cétu ximab , panitu mumab , trastu zumab	ERBITUX, VECTIBIX HERCEPTIN
	Anticorps anti-CD 20	Ritu ximab	MABTHERA
	Anticorps anti CD30	Brentu ximab	ADCETRIS
	Activité antiangiogénique	Bévaci zumab	AVASTIN
	AntiCTLA4, PD1	Ipili mumab , nivolu mab	YERVOY, OPDIVO
Inhibiteurs de tyrosine kinase	Récepteurs HER	Erlotinib, lapatinib	TARCEVA, TYVERB
	Activité antiangiogénique	Sunitinib sorafenib pazopanib, régorafenib	SUTENT, NEXAVAR VOTRIENT, STIVARGA
	Inhibiteurs BCR-ABL	Imatinib, dasatinib, nilotinib	GLIVEC, SPRYCEL, TASIGNA
Inhibiteurs de sérine thréonine kinase	Inhibiteurs mTOR	Temsirolimus, évérolimus	TORISEL , AFINITOR

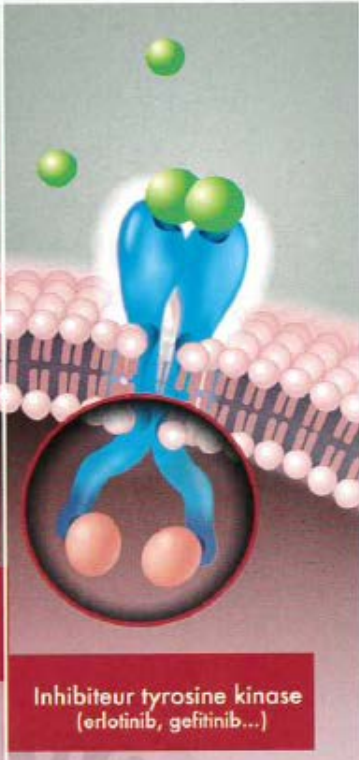
Activation physiologique du récepteur EGF



Inhibition du récepteur EGF par anticorps monoclonal

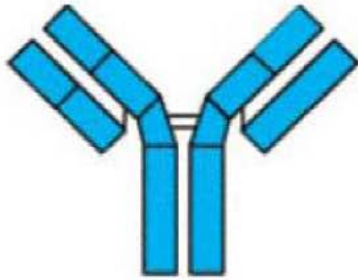


Inhibition du récepteur EGF par inhibiteur de tyrosine kinase



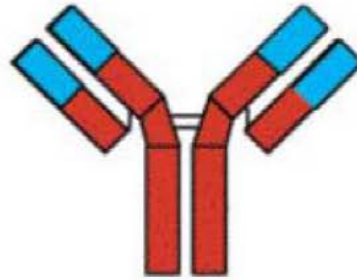
« nib » : bloquent le domaine intracellulaire du R
« mab » : bloquent le domaine extracellulaire du R

Anticorps monoclonaux : nomenclature



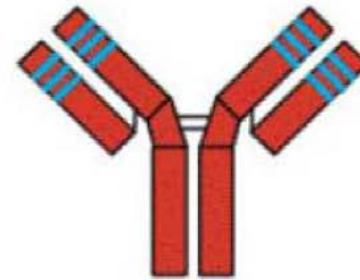
Souris

« XIMAB »



Chimère

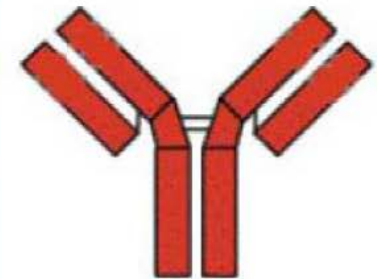
« OMAB »



Humanisé

« MUMAB »

« ZUMAB »



Humain

IMMUNOGENICITE



Généralités

- Utilisation croissante
 - Néoplasies (cancer colorectal, poumon, sein, lymphome NH, LLC, *etc.*)
 - Pathologies auto-immunes et/ou inflammatoires (maladie de Crohn, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, *etc.*)
- Hypersensibilité immédiate
 - Manifestations typiques
 - Plus atypiques
 - Fièvre, frisson douleurs dorsales ou cervicales
- Hypersensibilité retardée (non IgE médiée)
 - Rash, Vascularites, Syndrome de Stevens-Johnson, Syndrome de Lyell

Hypersensibilité immédiate

- Réaction légère à modérée → graves (mise en jeu du pronostic vital)
 - Rapidement après le début de la perfusion (quelques minutes)
 - Dès le 1^{er} (cétuximab, trastuzumab) ou après plusieurs cycles
- Présentation clinique
 - Cutanées : flush facial, urticaire, prurit, angioœdème
 - Cardiovasculaires : tachycardie, syncope, hypotension
 - Respiratoires : dyspnée, désaturation, bronchospasme
 - Gastro-intestinales: nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales
 - Neurologiques : confusion, troubles visuels, faiblesse musculaire, engourdissement
- Signes de gravité : hypotension, dyspnée, tachycardie, frissons, bronchospasme, fièvre, tb digestifs (nausées, vomissements)



Rituximab MABTHERA

- AC chimérique
homme/souris
- Anti CD20
- Réactions d'HS IgE
médiée
 - 5 à 10 % des malades
 - 1ère perfusion : réaction
sévère
 - Délai 30 à 120 minutes

Trastuzumab HERCEPTIN

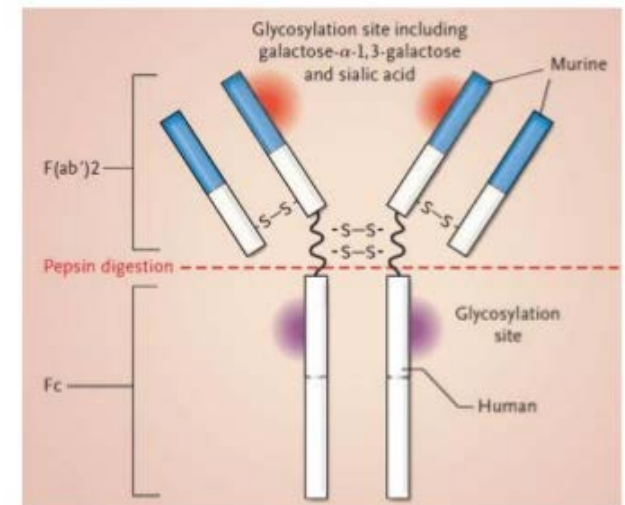
- AC humanisé
- Récepteurs HER
- Réaction liée à la perfusion
(1ère)
 - 40 % des malades
 - frissons +/- fièvre
- Réactions sévères rares :
0,5 %

Cétuximab ERBITUX

- AC chimérique
 - Ac monoclonal IgG1 dirigé contre le domaine externe du récepteur à l'EGF (epidermal growth factor).
 - Cancers colorectaux métastasés et carcinomes épidermoïdes (tête et cou)
 - **Cas graves d'HS**
 - dans certains états américains : 22 % des patients
 - dans les minutes après le début de la 1^{ère} administration

→ **IgE préexistantes**

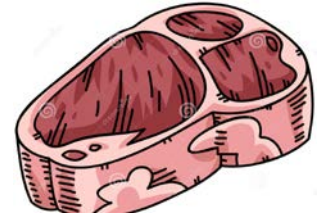
IgE dirigées contre alphagal
présent sur la partie murine variable
des chaînes lourdes



Où l'on découvre un point commun entre entrecôte, tique et cétuximab ?



Alpha-gal



- **α-gal**

- galactose-α1,3 galactose (sucre) fortement exprimé chez les mammifères
- similarité de structure avec antigène B
- associé à lipides ou protéines
- « Allergie à la viande rouge » ou viande de mammifère
- Manifestations immédiates ou retardées
 - Qq heures après le repas, parfois manifestations nocturnes
 - Urticaire, troubles digestifs et/ou anaphylaxie
- Succède à une sensibilisation préalable/morsure de tique
 - Antécédent de morsure chez >90% patients avec IgE anti α-gal
 - Après piqure : ↑ taux IgE (x4 à 10) : **période à risque d'anaphylaxie** aux viandes de mammifères (sujets « sursensibilisés »)



Anti TNF alpha

- **Infliximab** : réactions liées à la perfusion (24 premières heures)
 - Céphalées, vertiges, nausées, prurit, fièvre, hypo/hypertension, dyspnée (prémédication possible)
 - Réactions anaphylactique : urticaire, œdèmes laryngés/pharyngés et bronchospasmes sévères
 - Présence IgE et IgM anti infliximab → réactions liées à la perfusion

NB : Réactions retardées (24 h -14j), HS type III : « réactions sériques » après plusieurs cures souvent après intervalle sans infliximab
- **Adalimumab et golimumab** (AC humains)
 - Réactions au site injection (légères à modérées) : prurit, gonflement érythème; (médiée / Lymphocyte T) : 20 % adalimumab, 11 % golimumab)
 - Réactions anaphylactiques décrites pour adalimumab
- **Etanercept** (= protéine de fusion de type immunoadhésine, ≠ AC)
 - Réactions au site injection (rarement sévères, pas une CI réintroduction du ttt)
 - Reactions anaphylactiques (rares)



Prise en charge

- **Interrompre perfusion dès les 1^e manifestations cliniques**
- Mesures symptomatiques
 - **Surveillance stricte**
 - **Ttt correcteur** : Corticothérapie/ Adrénaline/Antihistaminiques
 - +/- mesures de réanimation
- **Réintroduction à discuter**
 - Selon **alternatives** et **gravité du tableau initial**
 - **Tests cutanés** (*prick* et IDR) (au moins 2 à 4 semaines après réaction car déplétion IgE spécifiques)
 - **Désensibilisation** (risque de réaction pdt protocole)