

COURS Pharmacologie
D1

Anticorps monoclonaux

Dr BALDIN Bernadette
Centre régional de Pharmacovigilance
NICE
14 Décembre 2011

PLAN

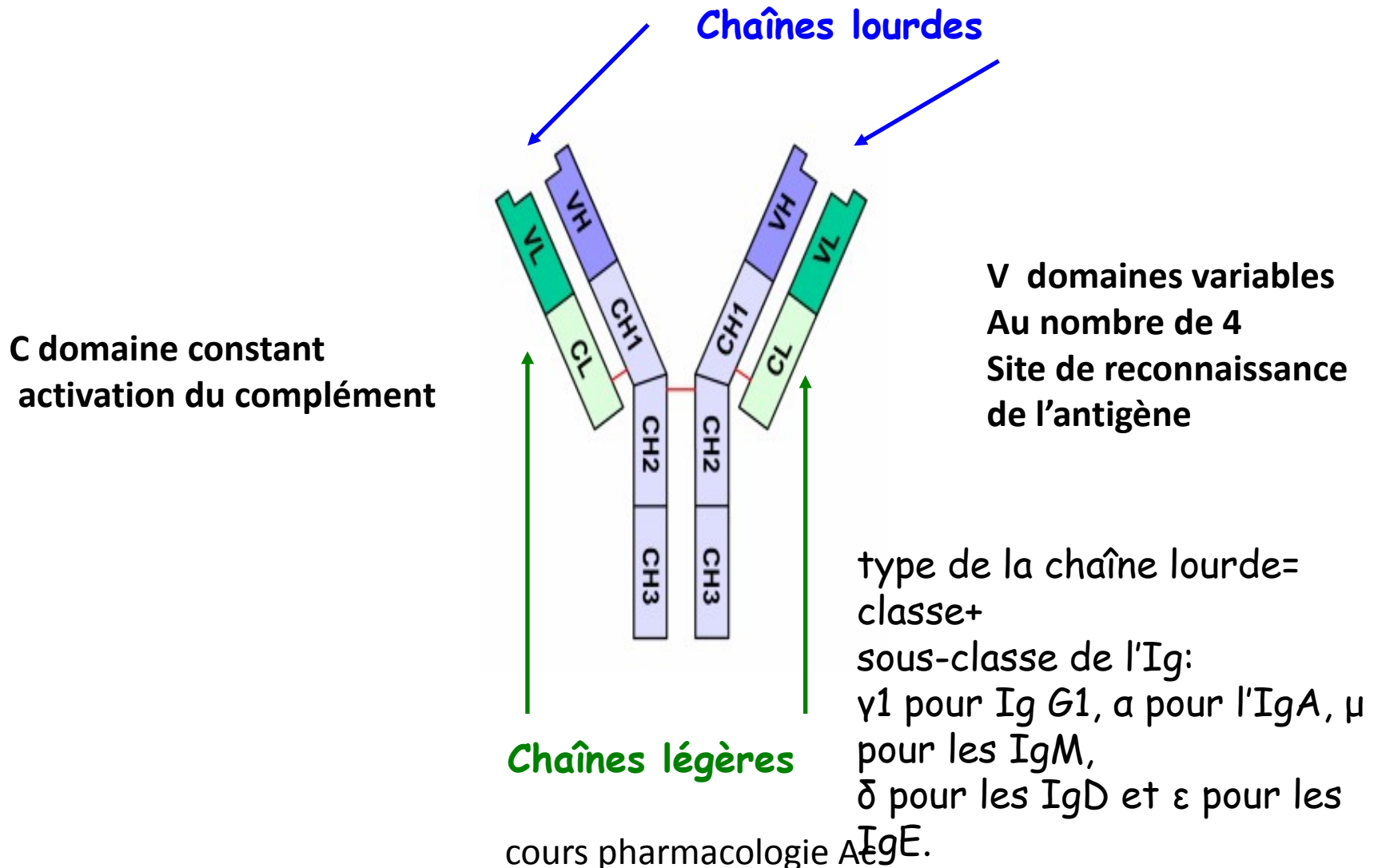
- Généralités
- Mécanisme d'action
 - 1er mécanisme d'action: blocage de l'action de molécules ou de récepteurs
 - antiTNF alpha
 - Ac utilisés dans les greffes
 - Ac utilisé dans l'asthme
 - 2ème mécanisme: cible de cellules spécifiques
 - Ac utilisés en oncohématologie
 - 3ème mécanisme: signalisation
 - Ac utilisés en oncologie
 - Ac utilisés en rhumatologie

Réponse immunitaire

- ANTICORPS
 - capacité de lier spécifiquement un ou plusieurs ligands
 - participation à une ou plusieurs fonctions effectrices
 - activation du complément
 - stimulation de la phagocytose
 - Sécrétion d'amines vasoactives, ...

glycoprotéines formées de deux catégories de chaînes polypeptidiques
les chaînes légères (L) et les chaînes lourdes (H).

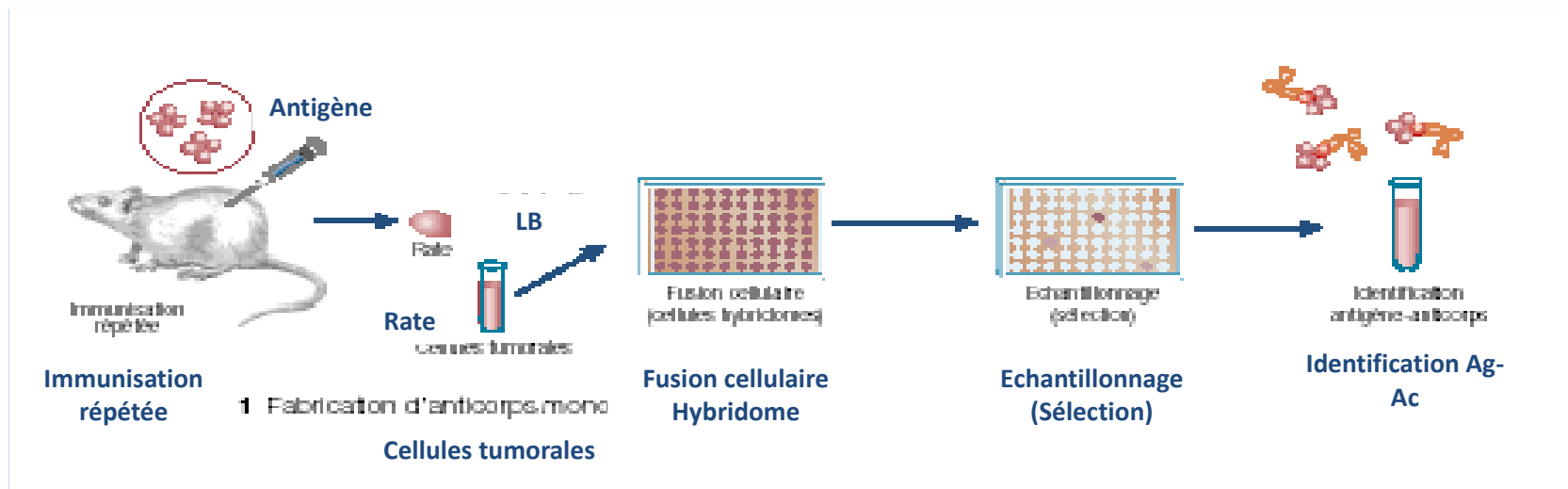
Molécules symétriques



Les anticorps monoclonaux

- anticorps produits par un clone unique de lymphocytes B
 - mono spécifiques:
 - reconnaissent un type unique de site antigénique
 - homogènes

Comment sont fabriqués les anticorps (Ac) monoclonaux



Anticorps monoclonaux : généralités

DCI se terminant par le suffixe **MAB** (monoclonal antibody) 4 générations

- **Les Anticorps Murins:**

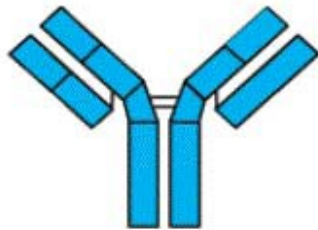
- les plus anciens = suffixe - **MOMAB**
- premiers utilisés à partir de 1975
- Muromomab
- former des hybrides entre les lymphocytes B de souris immunisées avec un antigène donné et des cellules de myélome murin
- Demi vie < 20h
- Synthèse d'Ac humains antisouris (HAMA)
 - Baisse de l'efficacité thérapeutique
 - Synthèse d'IgE
 - Apparition de réactions allergiques/anaphylactiques

- **Les Anticorps chimériques homme/souris (1984)**
 - Suffixe - **XIMAB**
 - constitués de domaines variables murins et de domaines constants humains
 - Efforts d'humanisation à 75%
 - **Rituximab, infliximab**

- **Les Ac humanisés**
 - Suffixe -**ZUMAB**
 - petite partie variable murine composée des régions (CDR) en contact étroit avec l'antigène, greffés dans la région variable d'une Ig humaine
 - Humanisation à plus de 95%
 - Synthèse d'Ac humains antihumains (HAHA)

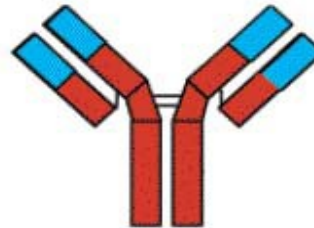
- Les Ac entièrement humanisés
 - Suffixe - **MUMAB**
 - Meilleure immunogénicité

momab



Souris

ximab



Chimère

zumab



Humanisé

mumab



Humain

1er MECANISME d'ACTION

- Blocage de la fonction des
 - Facteurs de croissance
 - Cytokines
 - Médiateurs solubles
- par liaison directe
 - au facteur lui même
 - à son récepteur

Exemple: cas des maladies inflammatoires

Les Ac monoclonaux anti TNF alpha
Ac monclonal dans l'asthme
Ac monoclonaux dans les greffe

Tumor Necrosis Factor

- Cytokine pro inflammatoire
 - Sécrétion d'autres médiateurs de l'inflammation: IL6, IL1, leucotriènes,
 - Rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, entérocolopathies)
 - Activation du système immunitaire lors des processus infectieux (effet bénéfique par activité cytotoxiques des cellules effectrices vis à vis des cellules infectées)
 - Effets systémiques
 - Somnolence
 - Amaigrissement
 - Stimulation de l'hématopoïèse
 - Fièvre
- Fixation sur 2 types de récepteurs (situés dans la plupart des cellules, hépatocytes, myocytes, adipocytes)
 - TNFR1 ou P55 : médiateur des effets délétères

Ac monoclonaux: 3 anti TNF alpha

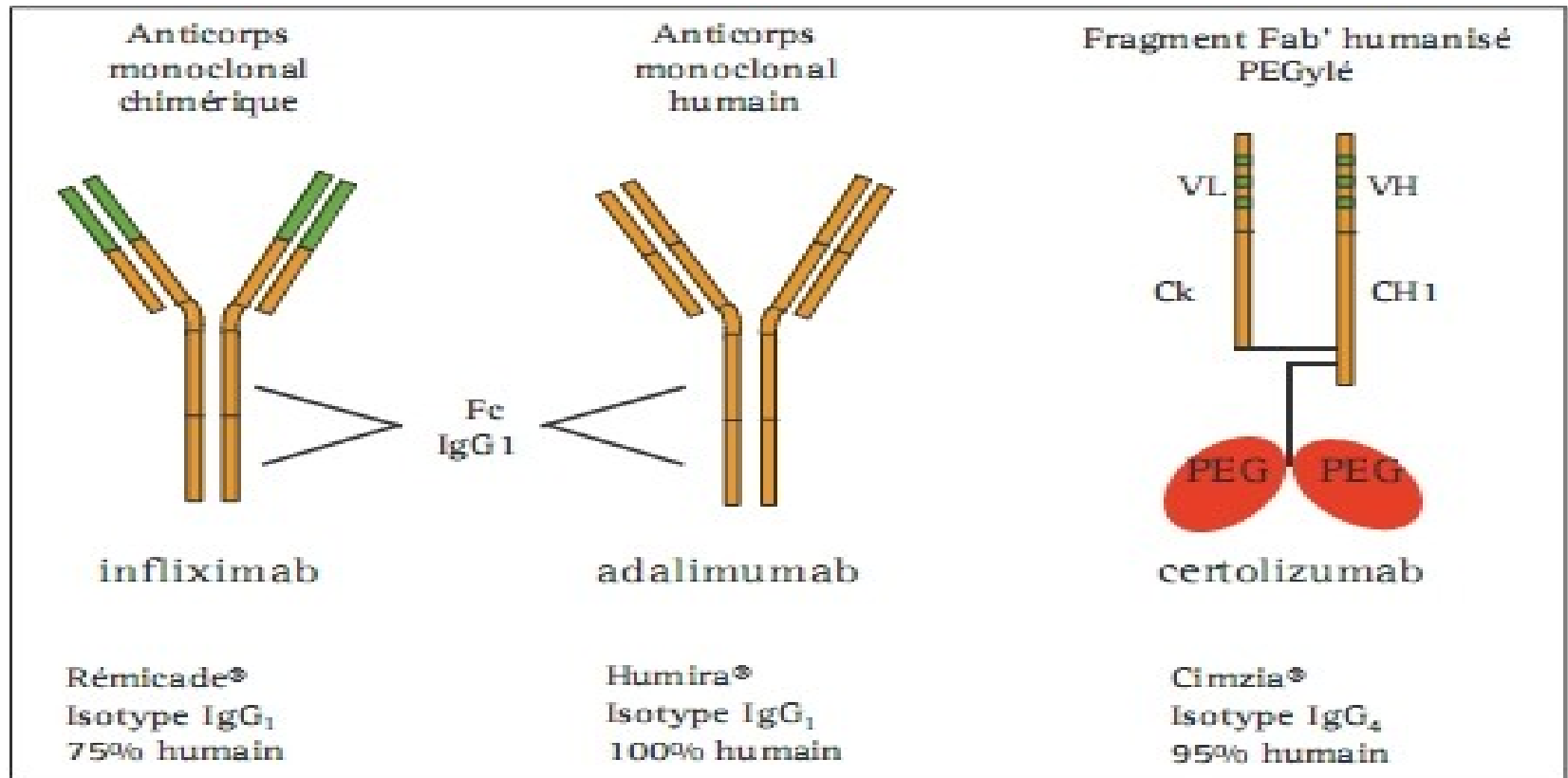


Figure 1. - Structure des 3 anti-TNF (infliximab, adalimumab et certolizumab pegol) efficaces dans la maladie de Crohn réfractaire.

Infliximab (REMICADE[®]) Flacon de 100 mg

Premier anticorps monoclonal chimérique (humain et murin)

MODE D'ACTION

- Portion d'une IgG1 humaine et portion variable murine
 - Dirigée contre le TNF α
 - Liaison avec les formes solubles et transmembranaires des récepteurs du TNF α
- Perte de la bioactivité du TNF α

	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab
Mode d'action	Action sur récepteurs solubles et membranaires	Action sur récepteurs membranaires	Récepteurs solubles et membranaires
indications	PR, SPA, rhumatisme psoriasique, RCH psoriasis, Crohn	PR, SPA, rhumatisme psoriasique, psoriasis, Crohn, arthrite juvénile	PR
Demi vie d'élimination	> 8 semaines	15 j à 5 mois	14 j
Mode d'administration	Perfusion en milieu hospitalier 2h prémédication	Sous cutanée	Sous cutanée
Posologie en entretien	3 à 5 mg/kg toutes les 8 semaines	40 à 80 mg/ 2 semaines	200 mg / 2 semaines

	Infliximab	Adalimumab	certolizumab
Contre indication	<ul style="list-style-type: none"> · Tuberculose active · Autres infections sévères · Ins. cardiaque modérée ou sévère (classe III/IV NYHA) · Hypersensibilité au principe actif · Néoplasies ou hémopathies de moins de 5 ans à potentiel évolutif · Maladie démyélinisante 		<ul style="list-style-type: none"> · Tuberculose active ou autres infections sévères · Ins. cardiaque modérée ou sévère (classe III/IV NYHA) · Hypersensibilité au principe actif
Contre indication relative	<p>Ulcère cutané</p> <p>Infection chronique,</p> <p>Sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois</p> <p>Lésions précancéreuses:</p> <p>Polypes vésicaux, coliques</p> <p>Dysplasies du col de l'utérus</p> <p>Myélodysplasie</p>		

Autres Effets indésirables (1)

- **Infliximab:**
 - Réaction liée à la perfusion: dyspnée, céphalées, fièvre, frissons (10 à 20%)
 - Signes d'hypersensibilité retardée: (dans les 10 jours) urticaire, myalgie/arthralgie
- **Certolizumab:**
 - Réaction au site d'injection
- **Adalimumab**
 - Réaction au site d'injection: 20%
 - Risque de réactions allergiques : latex dans le bouchon
 - Régression malgré la poursuite
 - Arrêt si réaction sévère

Autres Effets indésirables (1)

- Immunogénicité:
 - Développement d'auto anticorps
 - Développement d'Ac anti infliximab
 - Augmente le risque de réaction lié à la perfusion
- Insuffisance cardiaque
- Troubles démyélinisants
- Troubles hématologiques, hépatiques.....
- Survenue d'aggravation de psoriasis ou de psoriasis de novo
- Risque de cancers:

- Résultats contradictoires

- Suivis nationaux de pharmacovigilance

cours pharmacologie Ac

monoclonaux D1

Risque infectieux commun aux 3 anti TNF alpha

- TUBERCULOSE ++++ (infliximab > adalimumab)
 - Nombreux cas notifiés
 - Délai d'apparition variable
 - Traitement antituberculeux classique
 - Arrêt de l'AntiTNF
- Autres infections
 - Légionellose
 - Infections pulmonaires sévères
 - Infections cutanées
- POURQUOI?
 - Rôle du TNF α dans les réponses immunitaires à médiation cellulaire essentiel pour lutter contre les infections intracellulaires
 - Suppression du TNF α masque les signes d'infection comme la fièvre

Risque de tuberculose: prévention

- Rechercher une TB active ou inactive (latente)
- Interrogatoire

ATCD personnels de TB, Contage dans l'enfance, Voyage en pays d'endémie

Traitements antituberculeux antérieurs (dose et durée), Autres traitements immunosuppresseurs

- IDR et radio pulmonaire
- Date et résultats à inscrire sur le carnet de surveillance

Définition de la TB latente

- Primo-infection (virage ou augmentation de diamètre de l'intra-dermo réaction (IDR) à la tuberculine de plus de 5 mm, après contact avec une personne atteinte d'une tuberculose bacillifère)
- Sujet à fort risque de réactivation tuberculeuse :
 - Sujet ayant fait une tuberculose dans le passé, mais ayant été traité avant 1970 ou n'ayant pas eu un traitement d'au moins 6 mois comprenant au moins 2 mois de l'association rifampicine + pyrazinamide
 - Sujet ayant été en contact proche avec un sujet ayant développé une tuberculose pulmonaire
 - Sujet ayant une IDR à la tuberculine > 5 mm à distance du BCG (> 10 ans) ou phlycténulaire, n'ayant jamais fait de tuberculose active et n'ayant jamais reçu de traitement
 - Sujet ayant des cours pharmacologie Ac monoclonaux D1 séquelles tuberculeuses importantes sans

Risque de tuberculose: recommandations

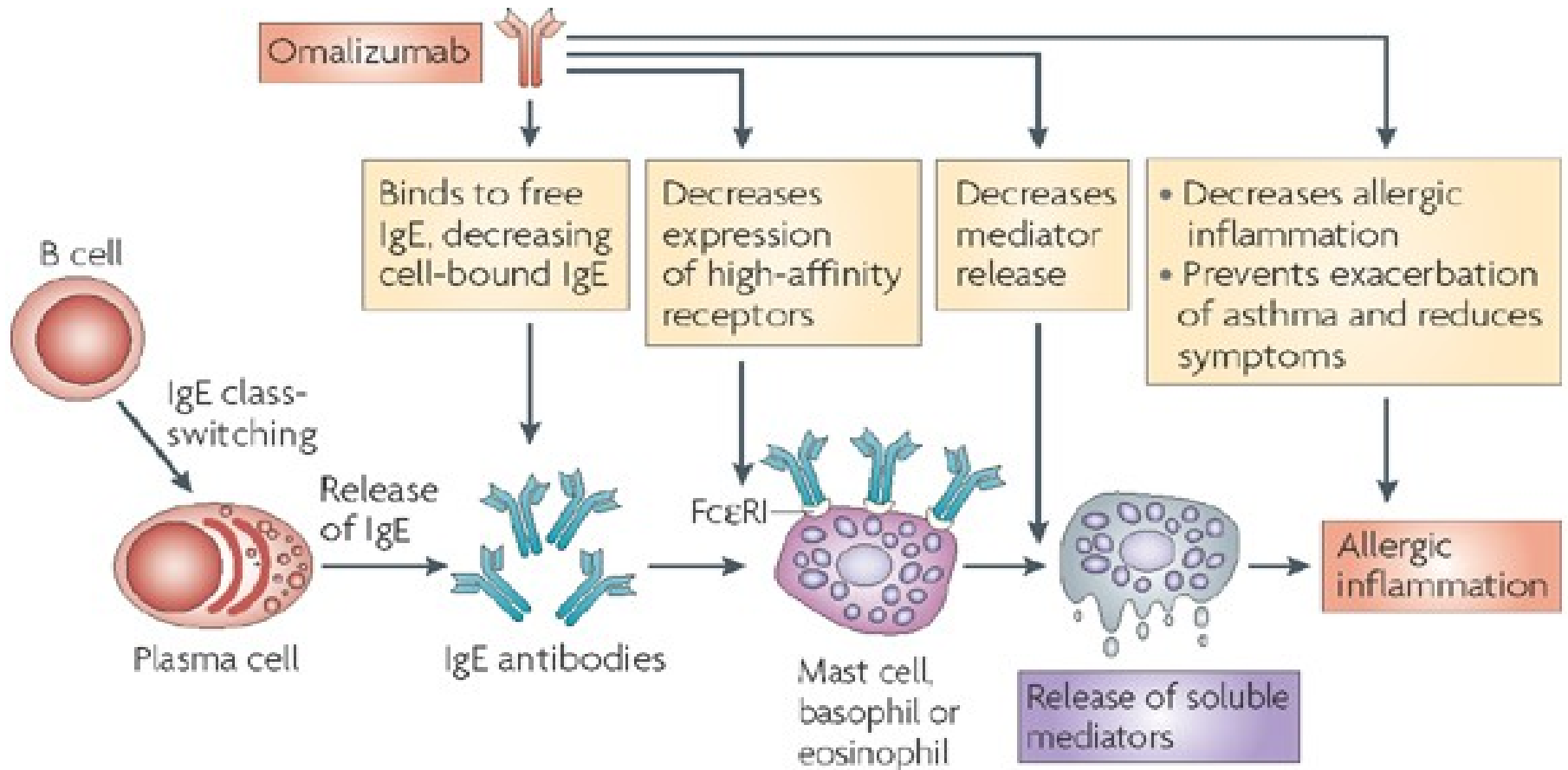
- Si TB latente → traitement prophylactique à mettre en route au moins 3 semaines avant la 1ère injection d'infliximab
 - Rifampicine (Rifadine®) : 10 mg/kg/j en une seule prise + isoniazide (Rimifon®) : 4 mg/kg/j, ou (Rifinah®) : 2 cp/j en une seule prise) pendant 3 mois
 - Isoniazide seul (Rimifon®) : 5 mg/kg/j, pendant 9 mois en cas de toxicité ou chez les sujets très âgés ou cirrhotiques
- Si TB active → traitement curatif avec quadrithérapie pendant 2 mois puis trithérapie pendant 4 mois
 - TB pulmonaire ou monoganglionnaire : 6 à 9 mois
 - TB disséminée ou pluriganglionnaire : 9 mois (l'évolution étant souvent lentement favorable)
 - TB osseuses ou neuroméningée : 12 mois au moins

AC monoclonaux utilisés dans les greffes

	Basiliximab Simulect ®	Muronomab OrthoKlone OKT3 ®
Mode d'action	Liaison avec la chaîne α (Ag CD25) du récepteur de l'IL2	dirigé contre l'AgCD3 des lymphocytes T
indications	prévention du rejet aigu après transplantation	
	Rénale en association avec un immunosuppresseur	Rénale , hépatique, cardiaque
mode d'administration	IV en bolus ou en perfusion de 20 à 30mn	IV directe < 1mn
Demi vie d'élimination	7,2j +/- 3	

Omalizumab XOLAIR®

traitement additionnel de l'asthme allergique persistant sévère



Nature Reviews | Immunology

Omalizumab (XOLAIR®)

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en
pneumologie ou en pédiatrie.

- AVANT de débuter le traitement
 - Évaluation du taux d'IgE (UI/ml)
 - Dose et fréquence d'administration adaptées
 - en fonction de ce taux initial
 - du poids corporel (kg)
 - taux d'IgE > 76UI/ml
 - Taux d'IgE <76 UI/ml ou enfant de 6 à 12 ans
 - Nécessité de RAST à un allergène perannuel
- Dose de 75 à 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections
- Durée de traitement: 16 semaines (études cliniques)
 - Poursuite à discuter au cas par cas et si amélioration significative du contrôle de l'asthme

Omalizumab (Xolair®) pharmacocinétique

- Absorption
 - biodisponibilité absolue moyenne de 62 %.
 - C_{max} en 7 à 8 jours en moyenne
- Métabolisme hépatique
- Elimination
 - demi-vie d'élimination : en moyenne de 26 jours.

Omalizumab (Xolair®) tolérance (2)

- Réactions au site d'injection
 - Délai : dans l'heure qui suit l'injection
 - Durée : jusqu'à 8 jours
 - Diminution en fréquence avec les injections suivantes
- Développement d'Ac antiomalizumab
 - Diminution d'efficacité de l'omalizumab
- Réactions anaphylactiques
 - Bronchospasme, dyspnée, toux, hypoTA
 - Délai < 30minutes
- Cancers : surveillance en cours
- Arthralgies ,céphalées
- Complications respiratoires : aggravation de l'asthme

2ème Mécanisme

- Ciblage de cellules spécifiques
- Utilisation en oncologie
 - Cytotoxicité cellulaires dépendante des Ac (ADCC)
 - Fixation de l'Ac monoclonal sur différentes cellules
 - Monocytes macrophages, cellules NK
 - Sécrétion de différentes substances cytotoxiques
 - Perforine, granzymes
 - Lyse cellulaires
 - Cytotoxicité dépendante du complément
 - Activation des protéines C1Q par la partie constante Fc
 - Formation d'un complexe lytique
 - Liée aux protéines inhibitrices CD35 ou CR1, CD55 ou DAF (decay accelerating factor)

Ac monoclonaux utilisé en oncologie

- Alentuzumab (MabCampath ®)
 - CD52: protéine de surface des lymphocytes B et T
 - Normaux et malins circulants
 - Indication: Leucémie Lymphoïde Chronique en échec

Ac monoclonaux utilisés en oncologie:

- fixation spécifique aux lymphocytes B et préB exprimant le CD20
- Rituximab : (Mabthera®)
 - Indications:
 - Lymphomes folliculaire
 - Leucémie lymphoïde chronique
 - Polyarthrite rhumatoïde
- Ibritumomab- tiuxetan: (Zevalin ®)
 - Radioisotope: Yttrium 90: émetteur bêta cytotoxique
 - Indications: Lymphome folliculaire non hogkinien après administration de rituximab nécessaire pour éliminer tous les lymphocytes B circulants et permettre à l'iritumomab d'atteindre les lymphocytes B lymphomateux
- ofatumumab Arzerra ®)
 - Indications LLC réfractaire à l'amentuzumab et fludarabine

3ème Mécanisme d'action: signalisation

- Liaison de récepteurs membranaires par les Ac monoclonaux
 - Signaux transmembranaires contrôlant la croissance cellulaire
- Certains Ac monoclonaux mime le ligand naturel
 - Inhibent les fonctions de transmission de signal

1) Ac monoclonaux utilisés en oncologie

- Trastuzumab (HERCEPTIN ®)
 - HER2: récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) surexprimé (20 à 30% des cas)
 - Indication: cancer du sein avec surexpression HER2
- Fixation à l' EGFR: récepteur de facteur de croissance épidermique
 - Cetuximab (Erbixim ®)
 - Indication:
 - cancer colorectal avec surexpression de l'EGFR
 - Carcinoïme épidermoïde de la tête et du cou en association
 - Panitumumab (Vectibix ®)
 - Indications:
 - cancer colorectal avec surexpression de l'EGFR et gène K-Ras non muté

2) Ac monoclonal anti interleukine6: Tocilizumab Roactemra ®

- Liaison aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL6
 - Inhibition du signal médié par les récepteurs sIL-6R et mIL-6R
- Posologie et Mode d'administration : 8mg/kg toutes les 4 semaines en perfusion
- Indications: PR modérée à sévère

Tocilizumab ROACTEMRA*

Risques identifiés

1) Risque d'infections et réactivation d'infections

Population étudié à long terme, taux d'infections graves 3,9 / 100 patients année
(pneumonie, cellulite, gastro-entérite, septicémie et arthrite bactérienne, infections opportunistes)

Complications de diverticulite

Réactions d'hypersensibilité: 0,3%

2) Augmentation des transaminases hépatiques

Légère à modérée transitoires ou intermittentes

Instauration du trt: si ALAT > 1,5N → précaution

Surveillance toutes les 4 à 8 semaines pendant les 6 premiers mois puis toutes les 12 semaines

3) Anomalies hématologiques: neutropénie et thrombopénie

→ Surveillance de la NFPlaquette 4 à 8 semaines après le début

4) Anomalies lipidiques: LDL cholestérol, TG augmentés

5) Anticorps anti tocilizumab

Tocilizumab ROACTEMRA*

Posologie

8 mg/kg/4semaines et toujours > 480mg

Variable en fonction des valeur des ALAT / ASAT

1 à 3 x la limite supérieure de la normale (LSN).

→ Modifier la dose du MTX associé, si approprié
augmentations persistantes dans cet intervalle,

→ réduire la posologie de RoActemra à 4 mg/kg

→ ou interrompre RoActemra jusqu'à la normalisation des ALAT) ou des (ASAT)

Réinstaurer le traitement à la posologie de 4 mg/kg ou 8 mg/kg,
en fonction de l'état clinique

3 à 5 x LSN à des dosages répétés,

→ Interrompre le traitement par RoActemra jusqu'à ce que les transaminases < à 3 x LSN

→ puis suivre les recommandations décrites ci-dessus pour les valeurs > 1 à 3 x LSN

En cas d'augmentations persistantes > 3 x LSN,
arrêter le traitement par RoActemra

> 5 x LSN Arrêter le traitement par RoActemra

Tocilizumab ROACTEMRA®

Nombre de neutrophiles	CAT
≥ 1000	Maintien de la dose recommandée
500 < neutrophiles < 1000	STOP Roactemra® Quand > 1000, reprendre à 4mg/kg puis ré
< 500	STOP

Nombre de plaquettes	CAT
50000 < plaquettes < 100 000	STOP Roactemra® Quand > 100000, reprendre à 4mg/kg puis ré
< 50 000	STOP

Effets indésirables des AC monoclonaux utilisés en oncologie hématologie

- Les effets secondaires immédiats et à court terme
 - Syndrome de lyse tumorale
 - Syndrome de relargage des cytokines
 - Réaction d'hypersensibilité

	Syndrome de lyse tumorale	Syndrome de relargage des cytokines	hypersensibilité
Mécanisme	Lyse d'une forte masse tumorale	Lyse d'une forte masse tumorale → relargage de cytokines	Réaction immunitaire
Signes cliniques et biologiques	Hyperuricémie, HyperK+, Hyperphosphatémie, LDH élevés	Dyspnée, bronchospasme, fièvre, frissons, rash	Dyspnée, bronchospasme, fièvre, frissons, rash, choc, oedèmes
Délai de survenue	24h à 48h , parfois 5j Surtout après la 1ère perfusion	quelques minutes à 2h	quelques minutes à 2h
Facteurs de risque	âge, insuffisance rénale, masse tumorale	masse tumorale, débit de perfusion	
Evolution	Insuffisance rénale, acidose lactique, Troubles cardiaques	Insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque	
Réintroduction	Pas de CI	Pas de CI	CI

Effets indésirables des AC monoclonaux utilisés en oncologie hématologie

- Les effets secondaires à moyen et long terme
 - Infection:
 - Liés à la déplétion lymphocytaire B
 - Taux d'infection modérée
 - Déplétion lymphocytaire T
 - Taux d'infection sévères
 - Neutropénies
 - Plus tardives qu'avec la CT: 5 à 7 semaines
 - Plus profondes et plus prolongées
 - Cytopénies autoimmunes
 - Retardées: 2 à 6 mois
 - Mécanisme? cours pharmacologie Ac monoclonaux D1