

# Les anticorps monoclonaux

---

## I) Généralités

Ce sont des anticorps produits par un clone unique de lymphocyte B. Ils sont

- Mono-spécifiques (ils reconnaissent un type unique d'antigène)
- Homogènes

*Fabrication : rappels du cours d'immuno*

### Différents types d'anticorps monoclonaux :

Peu importe le type, se terminent tous par le suffixe « MAB » (pour monoclonal antibody).

Les anticorps murins :

- Suffixe : « MOMAB »
- Utilisés à partir de 1975
- Leur demi-vie est inférieure à 20 heures
- Le corps humain synthétise des anticorps anti-souris (HAMA), ce qui provoque une baisse de l'efficacité thérapeutique et une synthèse d'IgE, ce qui peut entraîner des réactions allergiques, voire anaphylactiques.

→ *Muromomab*

Les anticorps chimériques :

- Suffixe : « XIMAB »
- Domaines variables humains/murins (75% d'humanisation)

→ *Rituximab, Infliximab*

Les anticorps humanisés :

- Suffixe : « XUMAB »
- Petite partie variable murine composée des régions en contact avec l'AG greffée dans une Ig humaine
- Humanisés à 95%
- Le corps humain synthétise des anticorps antihumains (HAHA)

Les anticorps humanisés à 100% :

- Suffixe : « MUMAB »
- Meilleure immunogénicité

## II) Premier mécanisme d'action

Ils bloquent la fonction des :

- Facteurs de croissance
- Cytokines
- Médiateurs solubles

Ce blocage se fait par liaison directe :

- A un facteur lui-même
- A son récepteur

*Exemple : cas des maladies inflammatoires*

### Les anti TNF $\alpha$ (Tumor Necrosis Factor)

C'est une cytokine pro inflammatoire qui :

- Secrète des médiateurs de l'inflammation (IL6, IL1...), elle a donc un rôle délétère dans les processus inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, entérocolopathies...)
- Active le système immunitaire lors des processus infectieux (activité cytotoxique des cellules effectrices vis-à-vis des cellules infectées)

Ses effets systémiques sont :

- La somnolence
- L'amaigrissement
- La stimulation de l'hématopoïèse
- La Fièvre

Il se fixe à deux types de récepteurs :

- TNFR 1 (P55) : médiateur des effets délétères
- TNFR 2

	<b>Infliximab</b>	<b>Adalimumab</b>	<b>Certolizumab</b>
<b>Mode d'action</b>	Action sur récepteurs solubles et membranaires	Action sur récepteurs membranaires	Action sur récepteurs solubles et membranaires
<b>Indications</b>	PR, SPA, psoriasis, Crohn	PR, SPA, psoriasis, Crohn, arthrite juvénile	PR
<b>Demi-vie</b>	>8 semaines	15j à 5 mois	14j
<b>Mode d'administration</b>	Perfusion	Sous-cutanée	Sous-cutanée
<b>Posologie en entretien</b>	3 à 5mg/kg toutes les 8 semaines	40 à 80mg sur 2 semaines	200mg sur 2 semaines
<b>Contre-indications</b>	Tuberculose active, autres infections sévères, insuffisance cardiaque, hypersensibilité au principe actif, néoplasies ou hémopathies de moins de 5 ans à potentiel évolutif, maladie démyélinisante		Tuberculose active, autres infections sévères, insuffisance cardiaque, hypersensibilité au principe actif
<b>Contre-indication relative</b>	Ulcère cutané, infection chronique, sepsis sur prothèse dans les 12 derniers mois, lésions précancéreuses (polypes vésicaux, coliques...)		
<b>Effets indésirables</b>	Réaction liée à la perfusion, signes d'hypersensibilité retardée	Réaction au site d'injection	Réaction au site d'injection (20%), réactions allergiques,

Parmi les effets indésirables communs aux 3 médicaments sus-cités, on a :

- Immunogénicité
- Insuffisance cardiaque
- Troubles démyélinisants
- Troubles hématologiques, hépatiques
- Survenue d'aggravation de psoriasis ou de psoriasis *de novo*
- Risque de cancer

Risques infectieux communs aux 3 anti TNF $\alpha$  :

On trouve de nombreux cas de tuberculose, traitables par un traitement classique et un arrêt des anticorps.

D'autres infections comme la légionellose, des infections pulmonaires sévères et des infections cutanées peuvent survenir.

## Les greffes :

	<b>Basiliximad (Simulect®)</b>	<b>Muronomab (OrthoKlone®)</b>
<b>Mode d'action</b>	Liaison avec chaîne $\alpha$ du récepteur de l'IL 2	Dirigé contre l'AgCD3 des lymphocytes T
<b>Indications</b>	Prévention du rejet aigu après transplantation	
<b>Nature de la transplantation</b>	Rénale, en association avec un immunosuppresseur	Rénale, hépatique, cardiaque
<b>Mode d'administration</b>	IV en bolus ou en perf de 20 à 30 min	IV directe < 1min
<b>Demi-vie</b>	7,2 jours +/- 3	

## L'asthme :

On utilise l'Omalizumab (Xolair®). Ce médicament est soumis à une prescription hospitalière annuelle.

Avant de débiter le traitement, il faut :

- Evaluer le taux d'IgE
  - S'il est supérieur à 76UI/mL, pas besoin de RAST (radioallergoabsorbant test)
  - S'il est inférieur à 76UI/mL, on fait le RAST

On adapte le traitement :

- A ce taux d'IgE
- Au poids

Les dosages sont de 75 à 600 mg, et le traitement dure 16 semaines.

<b>Absorption</b>	Biodisponibilité absolue 62%, Cmax, 7 à 8 jours
<b>Métabolisme</b>	Hépatique
<b>Demi-vie</b>	En moyenne 26 jours
<b>Réactions</b>	Dans l'heure qui suit, réactions au site, durent 8 jours, diminuent avec les injections suivantes Développement d'anticorps anti omalizumab Réactions anaphylactiques Arthralgie, céphalées
<b>Complications</b>	Aggravation de l'asthme

## III) Deuxième mécanisme d'action

Utilisé en oncologie. Deux types de cytotoxicités :

- Dépendante des anticorps
  - Fixation de l'anticorps sur différentes cellules

- Sécrétion de substances cytotoxiques
- Lyse
- Dépendante du complément
  - Activation des C1Q par la partie constante Fc
  - Formation d'un complexe lytique
  - Liée aux protéines inhibitrices CD35, CR1, CD55 ou DAF (decay accelerating factor)

Alemtuzumab (MabCampath®) :

- Spécifique de CD52 qui est une protéine de surface les LB et LT
- Indiqué lors d'une Leucémie Lymphoïde Chronique en échec

Anticorps à fixation spécifique aux lymphocytes B et pré B exprimant le CD20 :

Rituximab (Mabthera®) :

- Lymphomes folliculaires
- Leucémie lymphoïde chronique
- Polyarthrite rhumatoïde

Ibritumomab tiutexan(Zevalin®) :

- La fixation active un émetteur radioactif cytotoxique : le <sup>90</sup>Yttrium
- Indications :
  - Lymphome folliculaire non hodgkinien après administration de rituximab

Ofatumumab (Arzerra®) :

- Leucémie Lymphoïde Chronique réfractaire à l'alemtuzumab et la fludarabine

## IV) Troisième mécanisme d'action

Les anticorps se lient aux récepteurs membranaires, ils peuvent :

- Contrôler la croissance cellulaire par des signaux
- Inhiber les fonctions de signal

### En oncologie :

Trastuzumab (Herceptin®) :

- Se lie à HER2
- Indication en cas de cancer du sein avec surexpression de HER2

### Cetuximab (Erbix®) :

- Se lie à l'EGFR
- Indications :
  - Cancer colorectal avec surexpression de l'EGFR
  - Carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association

### Panitumumab (Vectibix®) :

- Se lie à l'EGFR
- Indiqué en cas de cancer colorectal avec surexpression de l'EGFR et gène K-Ras non muté

### **Anticorps anti interleukine 6 : le tocilizumab (Roactemra®) :**

Il se lie aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL6 et inhibe leur signal. Indiqué en cas de polyarthrite rhumatoïde sévère.

#### Risques :

- Infections et réactivation d'infections (pneumonie, cellulite...)
- Augmentation des transaminases hépatiques
- Anomalies hématologiques : neutropénie et thrombopénie
- Anomalies lipidiques : LDL-cholestérol et triglycérides augmentés
- Anticorps anti tocilizumab

#### Posologie :

**8mg/kg/4semaines, toujours supérieur à 480mg.**

- Si les ALAT/ASAT (transaminases hépatiques) sont 1 à 3 fois supérieures à la LSN (limite supérieure de la normale)
  - Réduire le taux de MTX (Méthotrexate) associé
  - Réduire la posologie à 4mg/kg
  - Ou interrompre jusqu'à la normalisation des ALAT.
  - On réinstalle le traitement à 4mg/kg ou 8mg/kg selon l'état du patient
- Si les ALAT/ASAT sont 3 à 5 fois supérieures à la LSN
  - Interrompre le traitement jusqu'à retour aux transaminases inférieures à 3\*LSN
  - Suivre les recommandations sus-citées
- Si les ALAT/ASAT sont plus de 5 fois supérieures à la LSN on arrête le traitement.

<b>Neutrophiles</b>	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Plaquettes</b>	<b>Conduite à tenir</b>
<b>&gt;1000</b>	Maintien de la dose	<b>&lt;100 000</b>	Maintien de la dose
<b>500&lt;x&lt;1000</b>	On arrête, reprendre quand >1000 à 4mg/kg	<b>50 000&lt;x&lt;100 000</b>	On arrête, reprendre quand >100000 à 4mg/kg
<b>&lt;500</b>	On arrête	<b>&lt;50 000</b>	On arrête

## Effets indésirables des anticorps utilisés en oncologie hématologie :

A court terme :

	<b>Syndrome de lyse tumorale</b>	<b>Syndrome de relargage des cytokines</b>	<b>Hypersensibilité</b>
<b>Mécanisme</b>	Lyse d'une forte masse tumorale	Lyse d'une forte masse tumorale → relargage des cytokines	Réaction immunitaire
<b>Signes cliniques et biologiques</b>	Hypéuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, LDH élevés	Dyspnée, bronchospasme, fièvre, frissons, rash	Dyspnée, bronchospasme, fièvre, frissons, rash, choc, oedèmes
<b>Délai de survenue</b>	24h à 48h, parfois 5j	Quelques minutes à 2h	Quelques minutes à 2h
<b>Facteurs de risque</b>	Age, insuffisance rénale, masse tumorale	Masse tumorale, débit de perfusion	
<b>Evolution</b>	Insuffisance rénale, acidose lactique, troubles cardiaques	Insuffisance respiratoire, insuffisance cardiaque	
<b>Réintroduction</b>	Pas de CI	Pas de CI	CI

A moyen et long terme :

- Infections :
  - Liées à la déplétion lymphocytaire B
- Neutropénies :
  - 5 à 6 semaines
  - Profondes et prolongées
- Cytopénies auto-immunes
  - Retardées : 2 à 6 mois
  - Mécanisme inconnu