

Hypersensibilité aux biothérapies

Hypersensitivity to biotherapeutics

A. Barbaud

Service de dermatologie, vénéréologie, université de Lorraine, hôpitaux de Brabois, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France

Disponible sur Internet le 6 mars 2013

Résumé

Les biothérapies exposent à des effets indésirables dont certains relèvent d'une hypersensibilité rarement allergique. Les réactions de perfusion sont retrouvées avec des molécules d'actions très différentes. Ultérieurement les perfusions sont reprises en milieu de soins intensifs sous corticoïdes avec une vitesse de perfusion plus faible ou induction de tolérance. Les anticorps anti-galactose-alpha-1,3-galactose seraient en cause dans les réactions anaphylactiques au cétuximab. Les exanthèmes sont fréquents sous anti-angiogènes, vémurafénib ou inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération. L'imatinib induit très fréquemment des œdèmes palpébraux mais aussi des toxidermies graves. Les réactions généralisées dues aux interférons utilisés pour traiter une hépatite C peuvent être traitées par topiques voire inductions de tolérance. Les réactions anaphylactoïdes sous omalizumab surviendraient dans 0,14 % des cas, surtout durant les premières cures qui doivent donc être faites avec surveillance du patient et adrénaline à disposition. Les inductions de tolérance ont été tentées dans les réactions anaphylactiques au natalizumab.
© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Infliximab ; Cétuximab ; Interféron alpha ; Induction de tolérance ; Imatinib

Abstract

Biotherapeutics expose us to undesirable effects, with certain agents leading, rarely, to an allergic hypersensitivity. Infusion reactions occur with molecules having very different actions. Later, infusion reactions occur in intensive care units in patients undergoing corticotherapy, with a very slow perfusion rate or with induction of tolerance. Anti-galactose-alpha-1,3-galactose can cause anaphylactic reactions to cetuximab. Exanthemas are frequent under treatment with anti-angiogenesis therapy, vemurafenib, and 2nd generation tyrosine kinase inhibitors. Imatinib very frequently induces eyelid edema but also severe cutaneous adverse drug reactions. Generalized reactions due to interferons used in the treatment of hepatitis C can be treated topically or by induction of tolerance. Anaphylactoid reactions due to omalizumab occur in 0.14% of the cases, especially during the early phases of treatment, which should therefore be done under surveillance of the patient, with adrenaline close at hand. Induction of tolerance has been tried after anaphylactic reactions to natalizumab.
© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Biotherapeutics; Hypersensitivity; Infliximab; Interferon alpha; Imatinib; Tolerance

Les biothérapies, nouvelles molécules protéiques induisent des effets secondaires différents de ceux observés avec les xénobiotiques. Certaines manifestations sont allergiques d'autres les miment.

Pichler [1] a proposé une classification de leurs effets iatrogènes avec cinq types d'alpha à epsilon. Le type alpha est l'effet cytokinique, comme par exemple les syndromes pseudo-acnéiques des *anti-epidermal growth factor receptor* (EGFR) et le type bêta est une hypersensibilité. Le type gamma est un

déséquilibre immunitaire cytokinique qui peut s'exprimer de trois façons : par une immunodéficience, une auto-inflammation ou une immunité ou enfin une atopie.

Il est important d'apprendre à connaître leurs effets secondaires, d'en proposer une prise en charge, certaines d'entre elles ont été résumées dans une revue récente [2].

1. Réactions anaphylactoïdes ou réactions de perfusion

Elles sont surtout observées avec les anticorps (AC) monoclonaux chimériques de souris anti-cytokine ou

Adresse e-mail : a.barbaud@chu-nancy.fr.

anti-récepteurs humains. Il existe en effet des réactions voisines avec le rituximab qui est un anti-CD20, l'infliximab qui est un anti-TNF alpha et le cétuximab inhibiteur de l'EGFR. Elles ont aussi été rapportées avec l'omalizumab, le natalizumab ou le trastuzumab [3]. Elles peuvent apparaître dès la première cure.

Quelle que soit la biothérapie en cause, on utilise le classement en grade de sévérité des réactions anaphylactiques. Une conduite à tenir générale peut être proposée [2]. Pour les grades 1 et 2, il suffit de réduire la vitesse de perfusion et de surveiller le patient. Pour les grades 3 et plus, il faut arrêter la perfusion, puis selon l'état clinique, administrer adrénaline, corticoïdes, anti-histaminiques 1 (anti-H1), oxygénothérapie et faire un dosage de tryptase. Lenz [3] a proposé une stratégie de prise en charge pour les réactions de perfusion au rituximab, cétuximab, trastuzumab, bévacizumab, alemtuzumab et panitumumab.

On peut retenir de la littérature que dans les grades 3 la reprise de la biothérapie doit se faire en milieu de soins intensifs soit avec une biothérapie ayant le même effet thérapeutique mais une structure chimique différente (exemples : anti-TNF, cétuximab remplacé par panitumumab) ou une reprise à vitesse lente sous couverture corticoïde de la biothérapie ou par induction de tolérance comme l'ont rapporté Hong et al. [4] pour l'infliximab, le rituximab ou le trastuzumab dans un protocole sur quelques heures en 12 étapes mais aussi en cinq étapes pour le cétuximab.

2. Réactions eczémateuses ou pseudo-allergiques sous anti-TNF alpha

Les anti-TNF ont un effet thérapeutique voisin mais des structures chimiques différentes. L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique de souris anti-TNF alpha humain. L'adalimumab est un anticorps monoclonal recombinant, entièrement humain, de type IgG1, avec un site de liaison spécifique se liant au TNF alpha. L'étanercept est une protéine de fusion d'une partie du récepteur de type 2 des IgG1 humaines empêchant les molécules de TNF alpha de se fixer à leurs récepteurs. Compte tenu de leurs structures très différentes, il n'existe pas de réactions croisées entre anti-TNF alpha. Les réactions psoriasiformes fréquentes (1/1000 patients-année) peuvent prendre un aspect eczémateux. Les réactions eczématiformes sont observées chez 6 à 30 % des patients traités ; chez les patients ayant une maladie de Crohn, le seul facteur de prédictif de risque d'en développer statistiquement significatif, était un antécédent personnel atopique avec un odds ratio à 3,6 (IC 95 % : 1–12,8 ; $p = 0,04$) [5]. Elles n'empêchent pas la poursuite du traitement avec un dermocorticoïde [2,5].

Dans les 24 heures qui suivent l'injection, les réactions systémiques de perfusion sous infliximab surviennent chez 4 à 5 % des patients traités pour maladie de Crohn, 50 % survenant lors des trois premières perfusions. La présence d'anticorps anti-infliximab n'est pas spécifique car retrouvée chez 61 % des patients traités mais ils pourraient favoriser la survenue de ces réactions de perfusion. La valeur des intradermoréactions (IDR) n'est pas évaluée dans ces cas. Les cas graves sont

exceptionnels, la substitution par l'adalimumab peut être bien supportée [6]. Quelques publications font état de bons résultats d'induction de tolérance par administration à doses progressivement croissantes bien supportée dans 20/22 cas publiés [4,7,8]. Quatre avaient des IDR positives avec l'infliximab dilué à 0,1 ou 1 mg/mL et bénéficièrent d'une induction de tolérance en 12 étapes [4].

L'infliximab peut déclencher des réactions généralisées faisant suspecter une hypersensibilité retardée érythémato-squameuses ou pseudo-lichéniennes apparaissant deux à quatre semaines après le début du traitement. La valeur des tests épicutanés n'est pas évaluée dans ces cas [2].

Les réactions aux points d'injection des anti-TNF alpha surviennent dans le mois qui suit l'initialisation du traitement et peuvent disparaître avec la poursuite du traitement. Elles seraient observées avec l'infliximab 40 % des cas, dans 29 % des cas sous étanercept et 3,2 % avec l'adalimumab [2]. Benucci et al. [9] ont souligné l'intérêt des IDR avec les anti-TNF alpha pour explorer ces patients. Les IDR à 5 mg/mL avec l'étanercept ou l'adalimumab paraissent spécifiques car négatives chez dix témoins.

3. Réactions alpha aux inhibiteurs de l'epidermal growth factor receptor

Les principales molécules commercialisées sont le cétuximab (monoclonal chimérique), et l'erlotinib (inhibiteur de la tyrosine kinase). Les réactions de type alpha sont fréquentes, par troubles de maturation des kératinocytes. Regroupées sous l'acronyme de « PRIDE », certaines d'entre-elles peuvent être prises à tort pour des réactions de type bêta. Témoins de l'efficacité du blocage de l'EGFR, les lésions papulo-pustuleuses pseudo-acnéiques prévenues par les cyclines ne sont confondues avec des allergies. La réaction « PRIDE » peut comprendre papulo-pustules, dysrégulation pileaire, prurit (*itching*), xérose (*dryness*) et eczéma craquelé à ne pas confondre avec un eczéma allergique. Des dermatoses chroniques eczématiformes sont également observées ; elles prédominent parfois sur les zones photo-exposées. Le traitement des eczémas est symptomatique par dermocorticoïdes [2].

4. Réactions anaphylactoïdes au cétuximab

Les réactions anaphylactoïdes au cétuximab ne sont pas exceptionnelles, elles surviennent chez 3 % des patients, entraînant un décès dans 0,1 % des cas. L'efficacité d'une induction de tolérance en cinq étapes a été rapportée [4,10].

Saif et al. [11] ont publié trois cas de bonne tolérance du panitumumab (IgG2 humanisé), chez trois patients ayant développé une hypersensibilité immédiate de grade 3 au cétuximab. Cerman et al. [12] ont proposé une autre approche en ré-administrant sans protocole d'induction de tolérance, le cétuximab dans les quatre heures suivant une réaction de grade 4 chez deux patients. Ces auteurs concluaient qu'il faudrait administrer le cétuximab en soins intensifs pour la première perfusion et en cas de réaction de perfusion, dès que l'état du

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3386332>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3386332>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)