

# Réactions d'hypersensibilité dues aux agents modifiant la réponse biologique (*biologicals*)

*Hypersensitivity reactions due to agents that modify the biological response (biologicals)*

A.-J. Bircher\*, K. Scherer

*Policlinique d'allergologie, clinique de dermatologie, hôpital universitaire de Bâle, 4, Petersgraben, 4031 Bâle, Suisse*

Disponible sur Internet le 9 mars 2009

## Résumé

On observe de plus en plus de réactions indésirables provoquées par des agents thérapeutiques biologiques en raison de l'emploi accru de tels agents dans le traitement de maladies inflammatoires, auto-immunes ou tumorales. Cela résulte aussi bien de l'élargissement des indications que de l'augmentation du nombre de ces substances. Ces agents possèdent en eux-mêmes un effet immunologique, en raison de leur structure, de leur ressemblance structurelle avec des protéines physiologiques, de même que par leur capacité d'intervenir directement dans le système immunitaire. En outre, ils peuvent induire la formation d'anticorps anti-allotypes ou anti-idiotypes, surtout s'ils possèdent une séquence murine importante, mais aussi par leur composante d'anticorps humanisé ou humain. Les réactions indésirables qu'ils déclenchent dépendent en plus de la structure-cible, qu'ils peuvent activer, inhiber ou modifier par d'autres mécanismes. Les principales réactions indésirables sont de type  $\alpha$  avec le *cytokine release syndrome* ou de type  $\beta$  avec la formation d'anticorps IgG ou IgE et des réactions subséquentes de type immédiat comme l'urticaire, l'anaphylaxie ou la maladie sérique. Des anticorps préexistants dirigés contre certains de ces agents peuvent être générés par des épitopes croisés ubiquitaires. Des réactions locales surviennent fréquemment à l'endroit de l'injection sous-cutanée de ces agents, mais peuvent parfois être évitées en modifiant la technique d'injection. Les moyens de diagnostiquer de telles réactions sont aujourd'hui encore limités et leur valeur n'a pu être établie sur de grands nombres de sujets. Une poursuite du traitement est en général contre-indiquée, en raison du risque de complications sévères.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Agents biologiques ; Anticorps monoclonaux ; Cytokines ; Hypersensibilité

## Abstract

Adverse reactions induced by biological agents which are being used increasingly in the therapy of inflammatory diseases, autoimmune disorders and tumors are being observed more and more frequently. This is a consequence of both the growing number of indications and the increasing number of these substances. They have an intrinsic immunologic effect, due to their structure, to their structural similarity to physiological proteins, as well as to their capacity to act directly on the immune system. In addition, they can induce the production of anti-allotype or anti-idiotypic antibodies, especially when they have an extensive murine sequence, but also through their humanized or human antibody components. The adverse reactions which they induce also depend on the structure of their target, which they can activate, inhibit or modify by other mechanisms. The principal adverse reactions are of type  $\alpha$ , with a "cytokine release syndrome", or of type  $\beta$ , with the production of IgG or IgE antibodies and subsequent immediate type reactions such as urticaria, anaphylaxis or serum sickness. Pre-existing antibodies directed against some of these agents may have been generated by ubiquitous cross-reacting epitopes. Local reactions occur frequently at the subcutaneous injection site of these agents; these reactions can sometimes be avoided by modifying the injection technique. The means of diagnosing such reactions are currently limited and their value has not yet been established on a large number of subjects. Continuation of this therapy is generally contraindicated due to the risk of severe complications.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Biological agents; Adverse reactions; Hypersensitivity; Monoclonal antibodies; Cytokines

## 1. Introduction

On observe de plus en plus de réactions indésirables provoquées par des agents thérapeutiques biologiques, en

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : andreas.bircher@unibas.ch (A.-J. Bircher).

raison de l'accroissement de leur emploi dans le traitement de diverses maladies inflammatoires, auto-immunes ou tumorales. Cet accroissement résulte aussi bien des indications que du nombre des agents en cause [1].

Ces agents, appelés aussi *biological response modifiers* (BRM), sont des substances que l'organisme produit physiologiquement en réponse à des infections ou des tumeurs. Ce sont aussi des anticorps monoclonaux ou des récepteurs solubles intervenant dans le blocage ou l'activation de signaux de transduction.

## 2. Classification des agents biologiques

On en distingue trois groupes principaux :

- les cytokines ;
- les anticorps ;
- les protéines de fusion (*fusion proteins*) et les récepteurs solubles (Tableau 1).

La nomenclature, en particulier celle des anticorps monoclonaux, peut paraître troublante au premier abord [2]. Leur nom se construit en fait de la façon suivante : le choix de la première syllabe est libre. Dans la deuxième, « -li- » ou « -lim- » signifie système immunitaire et « -tu- » probablement tumeur. Dans la troisième, « -xi- » signifie anticorps chimérique, « -zu- » anticorps humanisé, « -u- » anticorps humain et « -mo- » anticorps murin. Dans la dernière syllabe, « -mab » veut dire anticorps monoclonal. La terminaison en « -cept » signifie récepteur et celle en « -inhibe » bloqueur de récepteur [2]. Par exemple, le nom de l'anticorps omalizumab est construit de la façon suivante : « oma- » libre choix, « -li- » pour système immunitaire, « -zu- » pour humanisé et « -mab » pour anticorps monoclonal. La portion qui diffère entre une protéine murine et une protéine humaine joue un rôle dans l'antigénicité et ainsi dans la production d'anticorps (Tableau 2). Dans la *homepage* de la Clinical Immunology Society

(<http://biologics.clinimmsoc.org>), on peut trouver une liste de ces agents biologiques avec leur nom générique, leur nom commercial, la structure-cible correspondante, ainsi que leurs principales indications et principaux effets secondaires.

## 3. Classification des réactions indésirables

Entre les agents thérapeutiques traditionnels et les agents biologiques discutés ici, il existe des différences fondamentales, ce qui se reflète aussi dans leurs effets secondaires (Tableau 3) [3,4].

Les effets indésirables liés aux agents thérapeutiques traditionnels (xénobiotiques) sont habituellement classés en cinq types, de A à E, le plus important étant le type A (toxicité à la suite de l'administration d'une dose trop haute du médicament). Le type B (bizarre !) comprend les réactions d'hypersensibilité. Pour les réactions indésirables dues aux agents biologiques, on a proposé une classification semblable à celle des autres agents thérapeutiques (Tableau 4) [3,4]. En oncologie [5], en revanche, les réactions d'hypersensibilité sont classées selon d'autres critères prenant en compte le degré de sévérité. Les réactions d'hypersensibilité sont d'emblée séparées des réactions aiguës liées aux perfusions.

## 4. Exemples cliniques

### 4.1. Type $\alpha$ , cytokine release syndrome

L'interféron  $\alpha$  à hautes doses déclenche typiquement un syndrome grippal (fièvre, myalgies, arthralgies). Le muromunab, un anticorps murin dirigé contre CD3, déclenche à hautes doses un flush, des arthralgies, de la fièvre, des troubles gastro-intestinaux et neurologiques sévères et un *capillary leak syndrome*. L'essai de phase I avec l'anticorps superagoniste TGN 1412, un IgG4-kappa dirigé contre CD28, une molécule costimulatrice des cellules T, a fait beaucoup parler de lui [6]. En effet, son administration à six sujets entraîna une libération

Tableau 1  
Les différents types d'agents biologiques (d'après <http://biologics.clinimmsoc.org>).

| Groupe                                      | Exemples                                                                                     |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cytokines                                   | Interféron- $\alpha$ , Interféron- $\gamma$ ,<br>Interleukine-2<br>GM-CSF                    |
| Anticorps                                   |                                                                                              |
| Contre des médiateurs solubles et cytokines | Anti-TNF $\alpha$ (par exemple infliximab, limumab)<br>IL-2 (daclizumab)                     |
| Contre des molécules de surface             | Anti-CD20 (rituximab)<br>Anti-IL-2-récepteur (basiliximab)<br>Anti-LFA-1 (efalizumab)        |
| Contre des anticorps IgE                    | Omalizumab                                                                                   |
| Contre des antigènes tumoraux               | Antigènes tumoraux, par exemple EGFR (cetuximab) ou HER2 (trastuzumab)                       |
| Protéines de fusion                         |                                                                                              |
| Récepteurs solubles pour les cytokines      | Étanercept, TNF $\alpha$ -RII                                                                |
| Ligands cellulaires solubles                | CD2 (alephcept)                                                                              |
| Récepteurs solubles reconstruits            | Antagoniste de l'IL-1-récepteur (anakinra)<br>Antagoniste de l'IL-1b-récepteur (ritanercept) |

Tableau 2

Proportions approximatives des portions murines et humaines des anticorps.

| Origine    | Nomenclature | Portion murine (%) | Portion humaine (%) |
|------------|--------------|--------------------|---------------------|
| Murine     | -mo/-mu-     | 100                | 0                   |
| Chimérique | -xi-         | 25 environ         | 75 environ          |
| Humanisée  | -zu-         | 10 environ         | 90 environ          |
| Humaine    | -u-          | 0                  | 100                 |

massive des cytokines, un *cytokine release syndrome* ou *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) sévère, avec céphalées, fièvre, hypotension et lésions de divers organes.

#### 4.2. Type $\beta$ , hypersensibilité

La formation d'anticorps dépend du degré d'humanisation du monoclonal et de cofacteurs, telle l'administration simultanée d'immunosuppresseurs [7,8] ; ces derniers peuvent retarder ou supprimer la formation d'anticorps [1]. On utilise pour ces anticorps les abréviations suivantes :

- HAMA pour *human anti-murine IgG antibody* ;
- HACA pour *human anti-chimeric antibody* ;
- HAHA pour *human anti-human antibody*.

Il peut s'agir aussi bien d'anticorps anti-allotypes ou anti-idiotypes que d'anticorps IgE. Suivant son type et son effet, l'anticorps peut conduire soit à une élimination rapide de l'agent biologique et à la perte de son effet, soit à des réactions d'hypersensibilité.

#### 4.3. Réactions de type immédiat

Elles peuvent se manifester par une tuméfaction urticarienne localisée au site d'injection, par une urticaire et même par une réaction anaphylactique généralisée [5].

Avec le cetuximab, 5 % des patients environ présentent une réaction anaphylactique à la première perfusion déjà [9,10]. Ces réactions ont pu être attribuées à des anticorps préexistants dirigés contre l'oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose [9,10]. Des titres élevés de ces anticorps ont été trouvés chez tous les patients avec réaction anaphylactique sévère, mais pas chez les témoins. Ce saccharide est lié à la molécule lors de sa production, par une modification posttranslationnelle. Cet épitope est exprimé sur tous les tissus des mammifères, sauf chez l'homme et les singes de l'ancien monde. La consommation de lait ou de viande de mammifère pourrait être une source de sensibilisation [9,10].

Tableau 3

Différences entre les agents biologiques et les xénobiotiques [3].

| Agents biologiques                                   | Xénobiotiques                                                      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Protéines (antigènes)                                | Substance chimique synthétisée (haptène)                           |
| Digestion, <i>processing</i> , pas de métabolisation | Métabolisation, formation de métabolites réactifs                  |
| Application parentérale                              | Application orale, parentérale ou topique                          |
| Effet immunologique inhérent                         | Pas d'effet immunologique primaire (immunosuppresseurs exceptés)   |
| Induction surtout d'anticorps IgG et IgE             | Induction surtout de cellules T et rarement d'anticorps IgG ou IgE |

Tableau 4

Classification des réactions indésirables provoquées par des agents biologiques [3].

|                    |                                                                                                                                      |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type $\alpha$      | Correspond à une dose élevée de cytokines ou à un <i>cytokine release syndrome</i>                                                   |
| Type $\beta$       | Réactions à médiation IgG, IgE, plus rarement à cellules T                                                                           |
| Type $\gamma$      | <i>Immune imbalance syndrome</i> . Comprend des manifestations d'immunodéficience, aussi bien que d'auto-immunité ou d'inflammation  |
| Type $\delta$      | Réactivité croisée, par exemple entre un antigène tumoral et un antigène de surface cellulaire physiologique                         |
| Type $\varepsilon$ | Réactions indésirables non immunologiques, qui ne peuvent être classées dans les types précédents, par exemple atteinte neurologique |

L'anticorps anti-IgE omalizumab (Xolair<sup>®</sup>) lie l'IgE libre, non liée, dans la région des domaines CH3, au voisinage immédiat du site d'ancrage au Fc  $\epsilon$ -R1 récepteur de haute affinité. Chez près de 40 000 patients traités, 41 réactions anaphylactiques survenues chez 35 patients (environ 0,1 %) ont été rapportées [11]. Les réactions survinrent souvent dans les deux heures suivant la première, deuxième ou troisième dose, déjà. Chez 14 patients, la réaction apparut dans les 30 minutes, lors de la quatrième injection ou lors d'une injection ultérieure. Des réactions comportant angio-œdème et dyspnée après une latence de cinq heures à plusieurs jours ont été décrites [11]. Un cas de maladie sérique a été observé 5–6 jours après une injection [12]. Dans deux cas, une réaction anaphylactoïde a été attribuée au polysorbate Tween 80, un libérateur d'histamine bien connu, contenu dans l'omalizumab [13]. Chez 125 patients avec maladie de Crohn, l'infliximab induisit la production d'anticorps anti-idiotypes dans 40 % des cas déjà après la première injection et dans 61 % après la cinquième [14–16]. Chez ces patients, le risque de réaction lors de la perfusion était accru et la réponse au traitement diminuée. Un traitement concomitant avec méthotrexate ou azathioprine réduit l'incidence et le titre des anticorps [1]. D'autres cas, survenant le plus souvent après la deuxième ou troisième dose, ont été décrits : sur six patients, un seul avait des tests cutanés positifs [4,8].

Des réactions anaphylactoïdes ont aussi été signalées après administration d'IFN  $\beta$ 1a, de trastuzumab, de basiliximab [4,8] et de rituximab [17]. Dans de rares cas seulement, on a trouvé des tests cutanés positifs ou des IgE spécifiques.

#### 4.4. Réactions associées à des anticorps IgG

Les réactions lors de perfusion d'agents biologiques semblent être associées à des taux élevés d'anticorps IgG.

Elles se manifestent par des exanthèmes, de la fièvre, des myalgies, du prurit et de l'urticaire. La formation de complexes immuns liant le complément peut conduire à une maladie sérique, à une vasculite, une néphrite et une thrombocytopénie [4,8]. On a décrit une maladie sérique dans 3 % de patients recevant de l'infliximab [16] et 19 patients ont été décrits après rituximab ; ces derniers présentaient de la fièvre, des arthrites et des exanthèmes maculopapuleux et morbilliformes. Des anticorps HACA (humains antichimériques) étaient trouvés chez quelques patients [17].

#### 4.5. Réactions locales

Des plaques infiltrées localisées à l'endroit de l'injection sous-cutanée ont été décrites dans 15 % des cas pour l'adalimumab, dans 29 % pour l'éta nercept [18] et dans 50–80 % pour l'anakinra [19].

L'histologie de lésions dues à l'éta nercept a montré un infiltrat surtout lymphocytaire [1]. Chez cinq patients ayant reçu de l'anakinra, des réactions locales apparurent huit à 16 jours après le début du traitement. Grâce à une modification de la technique d'injection, certains patients purent être réinjectés, mais l'un développa un exanthème disséminé. L'histologie a montré surtout des cellules lymphatiques diffuses et périvasculaires, le 90 % des cellules T étant du phénotype CD3+, ainsi que des éosinophiles [20].

### 5. Diagnostic et traitement

Comme nous l'avons déjà mentionné, les tests de diagnostic allergologiques, en particulier les tests cutanés, se sont avérés peu profitables. Certes, on a trouvé avec l'adalimumab des tests cutanés retard positifs et avec l'éta nercept des tests immédiats [19] ; cependant, lors de réactions anaphylactiques, les tests cutanés n'étaient que rarement positifs. Occasionnellement, on a mesuré des IgG HACA ou HAMA. Une exception semble être celle des anticorps IgE dirigés contre l'oligosaccharide galactose- $\alpha$ -1,3-galactose qui ont été démontrés chez tous les patients hypersensibles au cetuximab [9,10].

Lors de réactions locales, la thérapie peut être poursuivie. Chez quelques patients avec réaction de type immédiat aux interférons, à l'infliximab et au trastuzumab, une désensibilisation a été pratiquée avec succès [21].

### Références

- [1] Weber RW. Adverse reactions to biological modifiers. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:277–83.

- [2] Saxon A. Who-mab's on first and what-cept's on second. I don't know – Third base. *Clin Immunol* 2008;127:267–9.
- [3] Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy* 2006; 61:912–20.
- [4] Pichler WJ, Campi P. Adverse side effects to biological agents. In: Pichler WJ, editor. *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 151–67.
- [5] Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007;12:601–9.
- [6] Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-cd28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018–28.
- [7] Ochsenbein AF. Monoklonale Antikörper als therapeutische Substanzen. *Schweiz Med Forum* 2008;8:140–3.
- [8] Pichler WJ. Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation. In: Pichler WJ, editor. *Drug Hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 168–89.
- [9] Arnold DF, Misbah SA, Commins SP, Mirakhor B, Platts-Mills TAE. Cetuximab-induced anaphylaxis and ige specific for galactose-[alpha]-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:2735–6.
- [10] Chung CH, Mirakhor B, Chan E, Le QT, Berlin J, Morse M, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and ige specific for galactose-[alpha]-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109–17.
- [11] Cox L, Platts-Mills TAE, Finegold I, Schwartz LB, Simons FER, Wallace DV. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120: 1373–7.
- [12] Pilette C, Coppens N, Houssiau FA, Rodenstein DO. Severe serum sickness-like syndrome after omalizumab therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:972–3.
- [13] Campi P, Benucci M, Manfredi M, Demoly P. Hypersensitivity reactions to biological agents with special emphasis on tumor necrosis factor-[alpha] antagonists. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:393–403.
- [14] Lieberman P. The unusual suspects: a surprise regarding reactions to omalizumab. *Allergy Asthma Proc* 2007;28:259–61.
- [15] Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601–8.
- [16] Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126: 19–31.
- [17] DeMonaco NA, Jacobs SA. Serum sickness in a patient with follicular lymphoma after rituximab and radioimmunotherapy with ibritumomab tiuxetan. *Clin Nucl Med* 2007;32:933–4.
- [18] Zeltser R, Valle L, Tanck C, Holyst MM, Ritchlin C, Gaspari AA. Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor [alpha] receptor: fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001;137:893–9.
- [19] Benucci M, Manfredi M, Demoly P, Campi P. Injection site reactions to TNF-alpha; blocking agents with positive skin tests. *Allergy* 2008;63:138–9.
- [20] Vila AT, Puig L, Fernández-Figueras MT, Laiz AM, Vidal D, Alomar A. Adverse cutaneous reactions to anakinra in patients with rheumatoid arthritis: clinicopathological study of five patients. *Br J Dermatol* 2005;153:417–23.
- [21] Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy agents. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:271–7.