

Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux

Theodora Bejan-Angoulvant^{1,2}, Joachim Alexandre³

Les anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcM) représentent le plus important progrès pharmacologique et thérapeutique des 20 dernières années. Ce progrès est marqué non seulement par le nombre croissant de ces anticorps qui sont mis sur le marché mais également par le nombre croissant des cibles antigéniques que ces anticorps reconnaissent (*Figure 1*).

Les anticorps thérapeutiques sont des immunoglobulines (Ig) monoclonales produites par des cellules en culture et spécifiques d'une cible thérapeutique. Ils ont ainsi 2 propriétés importantes pour leur action pharmacologique (*Figure 2*) : la liaison très spécifique à l'antigène cible par leur région Fab (fragment « *antigen binding* ») et l'interaction avec le système immunitaire par leur région Fc (fragment cristallisable). La région Fc leur confère en plus une autre propriété très importante pour leur pharmacocinétique, la liaison au récepteur FcRn (récepteur néonatal de la région Fc des Ig). Cette liaison est en grande partie responsable de la distribution des AcM thérapeutiques, mais également de celle des Ig endogènes et de l'albumine. Elle confère aux AcM une demi-vie très prolongée, entre 4 et 31 jours (la médiane étant de 16,5 jours), ce qui permet leur administration à des intervalles de temps de 1, 2, 4, ou 8 semaines, voire au-delà.

Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action des AcM est double : un mécanisme dépendant de la région Fab et un mécanisme dépendant de la région Fc (*Figure 3*) [1]. Les antigènes cibles sont nombreux, et l'on peut regrouper les AcM en fonction de ceux-ci selon leur nature, ligands circulants (cytokines, protéines, Ig, médicaments, etc.), ou récepteurs ou protéines membranaires.

La liaison de la région Fab à sa cible, qu'elle soit circulante ou membranaire, permet généralement l'antagonisme pharmacologique de l'action de cette dernière. Par exemple, la liaison du bévacizumab au VEGF (*vascular endothelial growth factor*) libre, le VEGF-A, bloque sa liaison à ses récepteurs tyrosine kinase, VEGFR1 et VEGFR2, et empêche la cascade de transduction intracellulaire qui en résulte. De même, la liaison du ramucirumab au VEGFR2 empêche la liaison du VEGF et

donc ses effets cellulaires. Ces deux anticorps exerceront donc une action antagoniste de la voie du VEGF, inhibant ainsi la prolifération, la migration et la différenciation des cellules endothéliales, et donc l'angiogenèse. Il est beaucoup plus rare que la liaison de l'anticorps à sa cible ait comme conséquence une activation cellulaire (action agoniste d'un récepteur par exemple). Ce fut le cas du TGN1412, un anticorps anti-CD28 agoniste conduisant à l'activation des lymphocytes T sans nécessité de liaison de l'antigène au TcR (*T cell receptor*) [2]. Son développement fut cependant arrêté précocement du fait d'effets indésirables très graves lors d'un essai de phase I sur des volontaires sains.

La liaison de l'AcM à son antigène, *via* sa région Fab, est nécessaire, mais non suffisante pour induire une action thérapeutique. Une action cytotoxique est en effet obtenue *via* sa région Fc, dont le rôle est d'activer la voie classique du complément (liaison au C1q), conduisant à une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et de recruter et d'activer des cellules du système immunitaire, les cellules NK (*natural killer*), les monocytes et les neutrophiles, qui expriment des récepteurs pour la région Fc des IgG, les RFc γ , activateurs, induisant ainsi une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (*Figure 3*). Un AcM peut en fait avoir une action thérapeutique au travers de plusieurs voies d'action pharmacologique. Par exemple, le rituximab se lie par sa région Fab à la molécule CD20 exprimé par une grande partie des lymphocytes B. Il induit des modifications de leur cycle cellulaire et leur apoptose. Cet AcM



¹Service de Pharmacologie médicale, CHRU de Tours ; EA 7501, GICC, équipe PATCH, Université de Tours, 37000 Tours, France.

²LabEx MabImprove.

³Service de Pharmacologie, CHU Caen ; EA4650, Normandie Université, Caen, 14000, France. theodora.angoulvant@univ-tours.fr

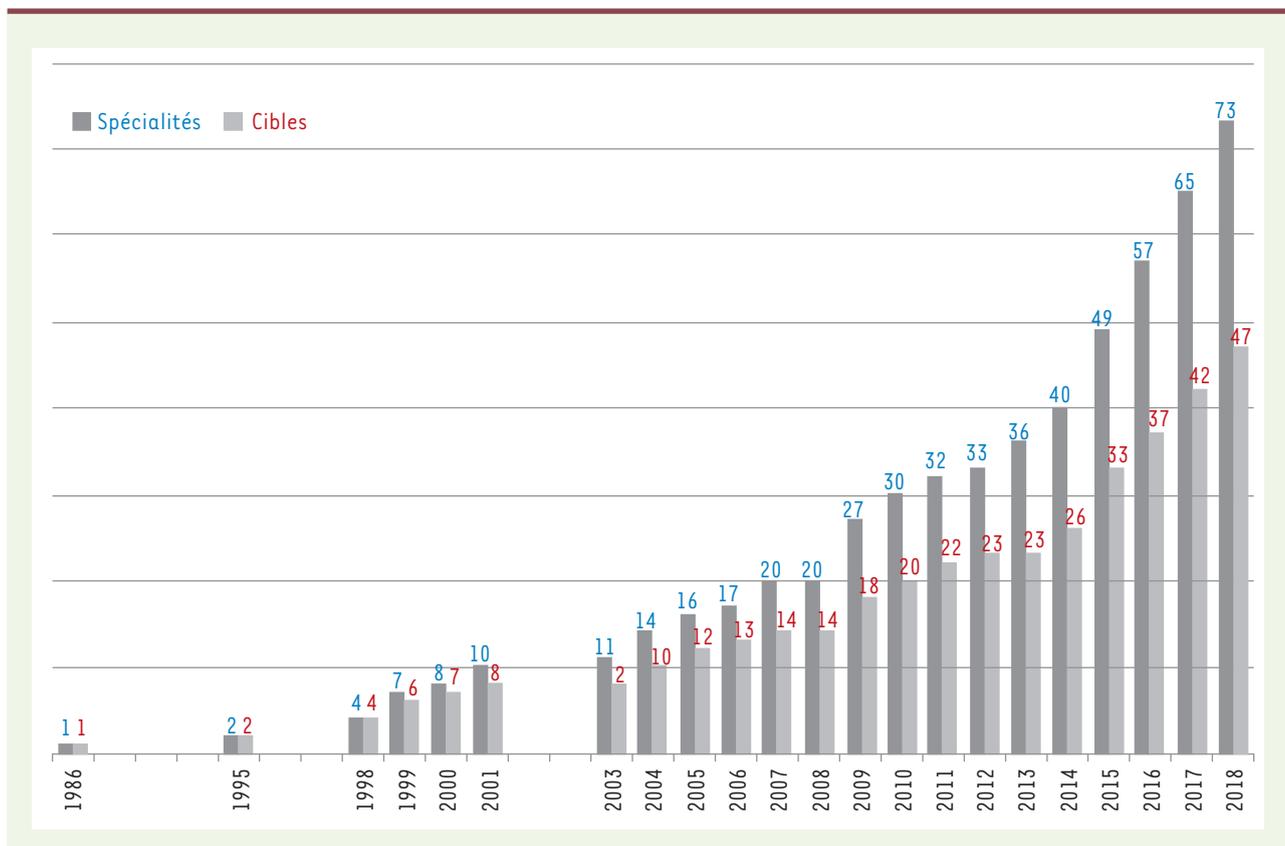


Figure 1. Nombre de spécialités d'anticorps monoclonaux ayant une autorisation de mise sur le marché, et de leurs cibles (fin 2018).

se lie également par sa région Fc aux cellules RFc γ^* . Cette fixation induit la lyse des lymphocytes B par ADCC et CDC [3]

L'interaction de la région Fc avec le système immunitaire dépend de l'isotype de l'anticorps. La grande majorité des AcM sont des IgG1 [67 % des 73 AcM qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) à la fin de 2018], les autres étant des IgG2 et/ou IgG4 (22 %), ou des fragments d'AcM (Fab, Fab pégylés, nanobody, anticorps bis-spécifique). Le choix de l'isotype pour le futur AcM dépend ainsi de l'interaction avec le système immunitaire souhaitée, les IgG1 ayant la meilleure activité cytolytique.

Effets indésirables liés (*on target*) ou non (*off target*) à la cible

Comparés aux médicaments classiques, les AcM ont plutôt moins d'effets indésirables et peu de toxicité limitant la dose dans les essais de phase I ou II. Les effets indésirables des AcM sont très majoritairement des effets liés à leur mécanisme d'action, donc à l'action qu'ils ont sur leur cible (*on target*). Quand la cible et son rôle sont connus, comme par exemple pour le VEGF, le récepteur du facteur de croissance épithélial (EGFR), le TNF- α (*tumor necrosis factor alpha*) ou pour le composant C5 du complément, les effets indésirables des AcM peuvent être anticipés dès leur phase de développement (toxicité prévisible).

Cependant, pour beaucoup d'AcM, les conséquences de leur action sur la cible sont souvent peu connues, principalement en raison de la méconnaissance de la distribution et du rôle de la cible dans l'organisme (par exemple, pour le trastuzumab, un AcM anti-HER2/neu et ses effets secondaires myocardiques liés à l'expression de HER2/neu sur les cardiomyocytes) ou de l'absence de prévisibilité de la nature ou de l'intensité des effets liés à une interaction complexe avec le système immunitaire (par exemple avec le natalizumab et le risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ou avec les anticorps anti-point de contrôle immunitaire et de leurs effets dysimmunitaires). Il s'agit donc d'effets indésirables non prévisibles et qui sont inattendus lors de la commercialisation.

La surveillance post-commercialisation des AcM aura ainsi pour objectif de dépister les effets indésirables non attendus et d'évaluer leur mécanisme, puis d'estimer leur incidence et sévérité, d'optimiser leur dépistage et prise en charge de façon à optimiser la balance bénéfices / risques. Étant donné la multiplicité des AcM et de leurs cibles, il est en fait difficile de faire une synthèse de tous les effets indésirables ; c'est la raison

pour laquelle nous avons fait le choix dans cette revue, de présenter certains de ces effets indésirables, groupés par type.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion des AcM sont fréquentes. Elles apparaissent le plus souvent dans les 30 minutes à 2h après le début de la perfusion de l'anticorps et surviennent généralement lors des premières injections. Elles peuvent être plus rarement tardives, jusqu'à 24 à 72h après la fin de la perfusion. Leur fréquence varie selon l'anticorps, les plus fréquentes ayant été décrites avec le rituximab et l'alemtuzumab (plus de 50 % des cas), le trastuzumab et le blinatumomab (dans environ 40 % des cas), et le cétuximab (moins de 20 %) [4]. Même si ces réactions à la perfusion sont le plus souvent légères, elles peuvent parfois présenter des symptômes évocateurs de réactions d'hypersensibilité : bronchospasme, urticaire, hypotension [5]. Les mécanismes sous-jacents à ces réactions restent encore largement inconnus. Les réactions de relargage de cytokines sont un des mécanismes supposés. Elles seraient liées à l'interaction entre l'AcM avec sa cible antigénique exprimée sur des cellules sanguines circulantes, des cellules tumorales ou des cellules effectrices du système immunitaire recrutées au site tumoral. C'est, par exemple, le cas des premières perfusions de rituximab pour lesquelles les réactions ont été corrélées à l'activation du complément et au nombre de lymphocytes B circulants [3], et à un pic de cytokines (TNF- α et IL[interleukine]-6) observé après 90 minutes de perfusion, associé aux symptômes habituellement décrits avec un relargage de cytokines : fièvre, frissons, nausées, vomissements, hypotension et dyspnée [5]. Ce fut aussi le cas, de façon bien plus massive, chez 6 volontaires sains ayant reçu, dans un essai de phase I, le TGN1412, un anti-CD28 « super-agoniste » de ce récepteur stimulant les lymphocytes T : tous les volontaires ont développé une défaillance multi-organes [6]. Ces réactions cytokiniques sont à distinguer des syndromes de lyse tumorale (hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, insuffisance rénale, arythmies, convulsions), qui peuvent être fatals. Ils ont été décrits par exemple avec le rituximab dans certains lymphomes ou leucémies lymphoïdes chroniques. Cette lyse résulte de l'action pharmacologique attendue du médicament [7].

Des réactions anaphylactiques dépendant des IgE, ou anaphylactoïde, n'impliquant pas les IgE, sont d'autres mécanismes de ces réactions survenant lors des perfusions. Le cas du cétuximab est un cas particulier puisque des réactions anaphylactiques ont été observées dès la première perfusion, certaines ayant conduit au décès du patient. Ces réactions sont liées à la présence d'IgE dirigées contre le cétuximab avant le traitement. Ces IgE anti-cétuximab sont en fait spécifiques d'un oligosaccharide, le galactose alpha-1,3 galactose, présent sur la partie Fab de la chaîne lourde du cétuximab [8]. Cet oligosaccharide est produit par les cellules de mammifères non primates par une enzyme (la α 1,3-galactosyltransférase), absente chez l'homme [4]. Une immunisation contre ce sucre peut ainsi survenir chez l'homme, à la suite de la consommation de viande (patients allergiques à la viande) ou de piqûres de tiques par exemple, qui transmettent ce glycan immunogénique chez l'homme.

La distinction entre réactions cytokiniques et réactions dépendant des IgE est importante, car, si la réinjection (le rechallenge, terme consa-

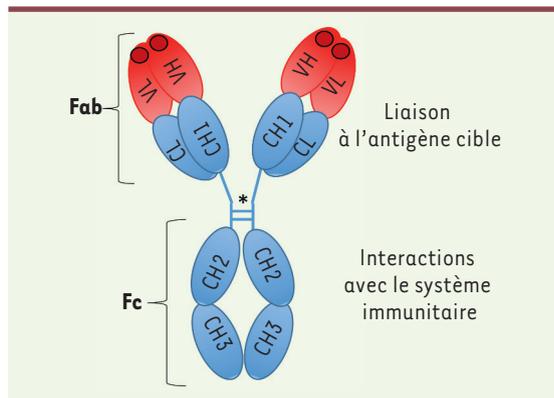


Figure 2. Structure générale d'un anticorps monoclonal thérapeutique. Domaines variables (V) et constants (C) ; chaîne légère L (light) et lourde H (heavy) ; région de liaison à l'antigène, Fab (fragment antigen-binding) incluant les CDR (Complementarity Determining Region) ; et fragment cristallisable Fc, reliés par une région charnière (*).

cré en pharmacovigilance) de l'anticorps est possible dans le cas des premières, elle est contre-indiquée dans le cas des secondes. Dans une étude récente, les réactions d'hypersensibilité apparues à la suite de l'injection de 16 AcM (principalement le rituximab, l'infliximab, le tocilizumab, le brentuximab, et le trastuzumab) ont été examinées chez 104 patients pour lesquels une désensibilisation avait été proposée, suite à une première réaction allergique [9] : la majorité (63 %) des tableaux cliniques de ces réactions étaient de type I (allergie immédiate et anaphylaxie), suivies de réactions de relargage cytokinique (13 %) ou mixte (type I/relargage).

Ces réactions (cytokiniques ou allergiques) peuvent aussi survenir lors de l'administration sous-cutanée (SC) des AcM, dans les 24 heures ou plus retardées. Cependant, l'administration SC est le plus souvent associée à des réactions cutanées (érythème, prurit, éruption) ou locales (douleur, rougeur, gonflement) peu sévères et transitoires.

Risque infectieux

Plus de la moitié des AcM actuellement sur le marché ciblent un antigène qui est exprimé par les cellules du système immunitaire ou hématologique, et la très grande majorité d'entre eux contiennent une région Fc d'IgG1 qui interagit avec les RFc γ exprimés par un grand nombre de cellules du système immunitaire, notamment les cellules myéloïdes. De plus, un nombre non négligeable de ces AcM ciblent des antigènes membranaires exprimés par ces cellules, conduisant à leur destruction (par exemple l'alemtuzumab qui détruit des

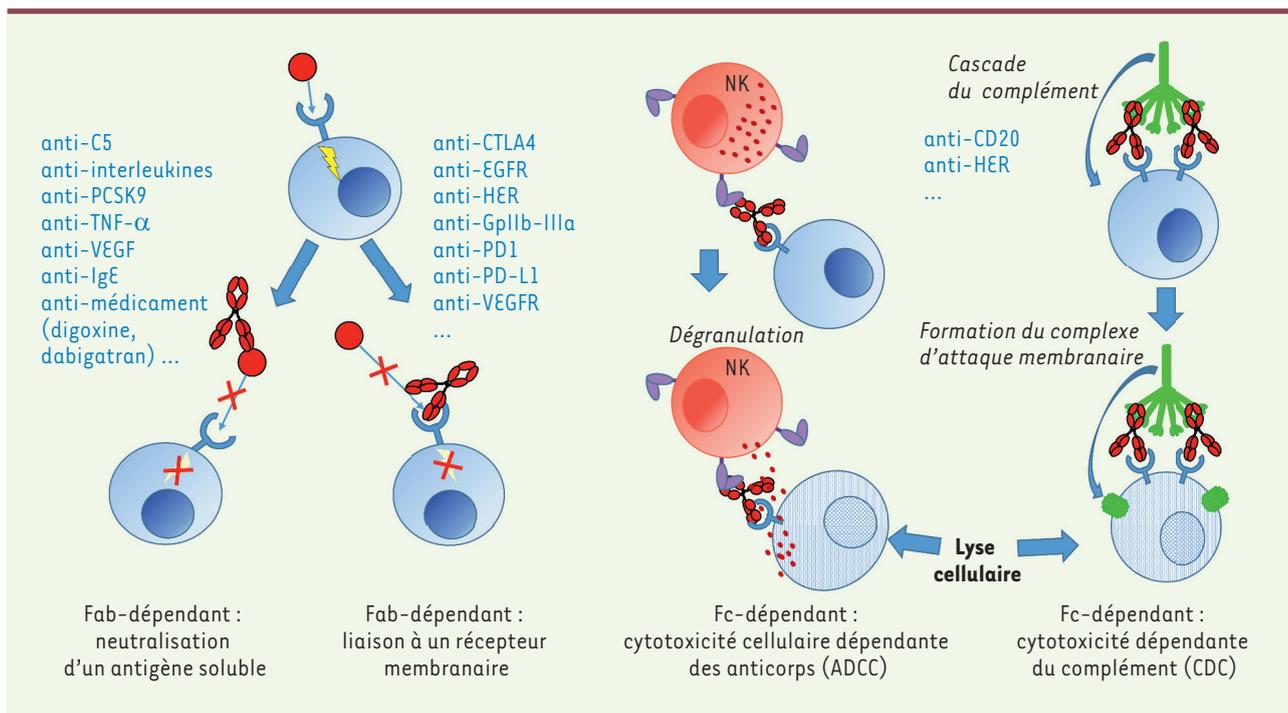


Figure 3. Mécanismes d'action (très schématique) des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique.

lymphocytes T et B) ou leur modulation. Il est donc attendu que ces interactions immuno-pharmacologiques soient susceptibles de perturber la fonction de ces cellules, en particulier, leur activité de défense contre les pathogènes : perturbation de leurs fonctions effectrices, déplétion des lymphocytes B ou T, ou inhibition de la production de cytokines [10]. Ainsi, un risque infectieux est très souvent décrit dans les essais cliniques évaluant un AcM. Il constitue l'une des principales raisons de l'établissement de mesures réglementaires pour l'utilisation des biomédicaments [avertissement encadré dans le RCP (résumé des caractéristiques du produit) ou « black box warning »,¹ lettres aux professionnels de santé] [11, 12]. Ce sur-risque est plus précisément décrit et évalué lorsque la cible antigénique ou la cellule qui l'exprime a un rôle particulièrement bien documenté dans la défense contre les pathogènes.

Le TNF- α joue un rôle majeur dans la formation du granulome inflammatoire dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch). Ce granulome permet d'isoler la bactérie. L'inhibition du TNF- α conduit ainsi à un défaut de formation de ces granulomes permettant la dissémination de la bactérie et/ou à leur régression (réactivation) pouvant favoriser des formes disséminées et sévères de la maladie [13, 14]. Des infections tuberculeuses ont été observées très rapidement, dès les premiers essais, dans le développement des

anticorps anti-TNF- α , malgré l'exclusion des patients présentant un antécédent de tuberculose traitée [15], avec une incidence plus importante que pour d'autres infections opportunistes [16]. Afin de réduire ce risque, des mesures spécifiques fondées sur des tests de détection évaluant le taux sanguin d'interféron gamma (IFN- γ) (signe d'une réponse immunitaire contre la bactérie), ont donc été mises en place pour détecter une tuberculose latente, avant le traitement des patients par les anticorps anti-TNF- α [17].

Le complément joue également un rôle majeur dans les défenses antibactériennes, soit directement, pour les bactéries Gram négatives, soit par activation du système immunitaire et phagocytose pour les autres pathogènes [18]. Les déficits congénitaux, mais aussi l'inhibition des voies d'activation du complément par l'éculizumab qui inhibe le composant C5 du complément, sont associés à un risque accru d'infections à bactéries encapsulées, notamment de méningites à méningocoque [19]. Le risque d'infections à méningocoque a été estimé chez les patients traités à 1,5 % (soit une augmentation de risque de 10 000 fois par rapport à la population générale), et cela malgré une vaccination préalable recommandée [19].

Le risque de réactivation d'infections virales, notamment par le virus JC (pour « John Cunningham », le premier patient chez lequel ce virus a été découvert) responsable de LEMP, a été décrit pour plusieurs AcM : le

¹ L'avertissement « black box » [utilisé par la Food and Drug Administration (FDA) et la France] est un encadré noir figurant au début du RCP et avertissant le médecin de risques particulièrement sévères (effets indésirables, interactions), d'une adaptation posologique ou d'une surveillance particulière nécessaire (exemple la clozapine, Leponex®, un neuroleptique). Un autre avertissement (triangle noir « additional monitoring ») a été mis en place par l'agence européenne des médicaments (EMA) pour signaler les médicaments soumis à une surveillance de leurs effets indésirables, post-AMM, renforcée.

natalizumab (premiers cas décrits), l'éfalizumab (retiré du marché) et le rituximab [20]. Le mécanisme décrit pour le natalizumab et l'éfalizumab, tous deux inhibant des molécules d'adhérence (respectivement, la sous-unité $\alpha 4$ de VLA-4 [intégrine $\alpha 4\beta 1$, *very late antigen-4*]), et la sous-unité α de LFA-1 [ou CD11a/CD18, *lymphocyte function-associated antigen 1*]) est principalement l'inhibition du passage des lymphocytes T au travers de l'endothélium vasculaire, empêchant ainsi leur action antivirale dans le système nerveux central [20].

Effets indésirables cardiovasculaires

Des effets indésirables cardiovasculaires ont été décrits pour des anticorps thérapeutiques bloquant la voie du VEGF [21], la voie HER2 (ErbB2) [22], le TNF- α [23] et, plus récemment, pour les anticorps bloquant les points de contrôle immunitaire [24].

Trois anticorps thérapeutiques aujourd'hui commercialisés, conduisent à l'inhibition de la voie du VEGF, principal facteur de croissance impliquée dans la néo-angiogenèse pathologique : le bévacizumab et ses biosimilaires, qui ciblent le VEGF-A circulant, utilisés en cancérologie ; le ranibizumab, également spécifique du VEGF-A, utilisé dans des pathologies rétinienues (en injections intravitréennes), et le ramucirumab ciblant le VEGFR-2, un récepteur tyrosine kinase de type 2 du VEGF-A utilisé en cancérologie. Le VEGF a un rôle fondamental dans le maintien de la fonction et la trophicité des vaisseaux sanguins et du myocarde, dans la régulation de la pression artérielle, mais aussi dans d'autres organes, comme le rein, le foie, le tube digestif ou la thyroïde [25, 26]. Le blocage de la voie du VEGF peut ainsi être à l'origine d'effets indésirables cardiovasculaires, mais également rénaux, thyroïdiens ou touchant le tube digestif. Les principaux effets indésirables cardiovasculaires observés avec les AcM anti-VEGF sont une élévation de la pression artérielle, allant jusqu'à une hypertension artérielle de sévérité variable, des accidents ischémiques artériels (infarctus du myocarde, accident cérébro-vasculaires), des accidents hémorragiques, une dysfonction ventriculaire gauche pouvant aller jusqu'à une insuffisance cardiaque, des accidents thromboemboliques veineux. D'autres effets indésirables ont également été décrits, comme une protéinurie ou un défaut de cicatrisation.

La voie HER2 (ErbB2), pour laquelle la surexpression et l'amplification de HER2/neu est associée à un mauvais pronostic de certains cancers, comme le cancer du sein ou le cancer gastrique, est inhibée par le trastuzumab, qui cible le domaine IV de la région extra-membranaire du récepteur. Lors de son développement clinique, la cardiotoxicité du trastuzumab (dysfonction contractile ventriculaire gauche, symptomatique ou non, généralement réversible) n'a pas été anticipée [27]. Ce n'est en fait que secondairement que le mécanisme de cette cardiotoxicité a pu être expliqué avec la découverte de la présence du récepteur HER2 sur les cardiomyocytes et de son rôle trophique [28]. Le pertuzumab est un autre anticorps qui cible HER2/neu au niveau de son domaine II transmembranaire, empêchant ainsi sa dimérisation nécessaire pour l'activation des tyrosines kinases de la cascade intracellulaire [29]. Son utilisation, en association avec le trastuzumab, n'a cependant pas montré d'augmentation supplémentaire du risque de cardiopathie [27].

Le rôle délétère du TNF- α à forte concentration sur la fonction ventriculaire gauche dans l'insuffisance cardiaque avait été suggéré dans plusieurs études précliniques et chez l'homme [23]. Plusieurs essais cliniques, conduits chez des patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection gauche altérée, ont permis d'évaluer, comparativement à celui d'un placebo, l'effet d'un anticorps anti-TNF- α , l'infliximab, sur cette altération cardiaque. L'étude ATTACH, utilisant deux doses de l'anticorps, n'a pas montré de bénéfice clinique dans l'insuffisance cardiaque. Elle a même révélé un effet délétère sur la mortalité et les hospitalisations pour insuffisance cardiaque dans le groupe ayant reçu la plus forte dose de l'AcM (10 mg/kg). Cette observation a conduit à contre-indiquer les anticorps anti-TNF- α chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée, correspondant au stade III/IV dans la classification de la *New York heart association* (NYHA).

Autres effets indésirables

Une toxicité cutanée, le plus souvent de type éruption acnéiforme du visage et de la partie supérieure du tronc, a été observée chez plus de 80 % des patients traités par le cétuximab ou le panitumumab [12]. Ces deux AcM ciblent l'EGFR ou HER1/ERBB1 exprimé par les cellules épithéliales (kératinocytes, glandes sébacées et sudoripares, épithélium folliculaire) mais également par plusieurs tumeurs solides, dont le cancer colorectal et les cancers du poumon, de la tête, et du cou, pour lesquels son expression est corrélée à la progression tumorale et à un mauvais pronostic [30].

Avec l'abciximab, anticorps chimérique reconnaissant la glycoprotéine IIb/IIIa plaquettaire, bloquant la fixation du fibrinogène, du facteur Willebrand et d'autres molécules d'adhérence aux plaquettes activées, une thrombocytopenie aiguë a été décrite [12]. Elle survient chez 1 % des patients traités, dans les heures suivant le début de la première perfusion, probablement en raison de la présence d'anticorps préexistants dirigés contre des épitopes murins exposés par l'anticorps. La fréquence de cette thrombocytopenie est plus élevée après la deuxième perfusion (touchant environ 10 % des patients), et peut survenir de façon retardée, jusqu'à une semaine après cette perfusion. Elle semble être liée au développement de nouveaux anticorps dirigés également contre des épitopes murins de la région Fab de l'anticorps (anticorps anti-anticorps) [31]. Une thrombocytopenie, dont le mécanisme pourrait être similaire, a été également décrite avec d'autres AcM (infliximab, rituximab, éfalizumab) [31].



En interagissant avec le système immunitaire, les AcM pourraient être en cause dans l'apparition d'un certain nombre d'effets indésirables auto-immuns. Par exemple, le traitement par des anticorps anti-TNF- α a été associé à l'apparition d'autoanticorps anti-nucléaires et anti-ADN, et, dans de très rares cas, à des manifestations cliniques auto-immunes de type lupus [32]. D'autres manifestations auto-immunes, de type psoriasis ou de type maladies démyélinisantes, ont également été décrites [33], mais elles sont à considérer avec précaution, la pathologie sous-jacente pouvant également être un facteur de risque de manifestations auto-immunes [34].

Le risque de cancer associés à l'utilisation des anticorps anti-TNF- α reste controversé. Dans une méta-analyse [35], un sur-risque de cancer a été retrouvé, mais plusieurs autres publications, y compris des études de vraie vie [36], n'ont pas révélé d'augmentation du risque de cancers solides, ni de lymphomes. Des incertitudes persistent pour le risque de mélanome ou d'autres cancers de la peau [37].

Relation entre effets indésirables dépendants de la cible et efficacité des AcM

Une relation entre la survenue d'effets indésirables liés au mécanisme d'action des AcM et leur efficacité thérapeutique, en termes de réponse clinique, a été décrite pour les anticorps anti-EGFR [38] et anti-VEGF [39]. Les résultats de ces revues systématiques de la littérature restent cependant discordants, les patients présentant l'effet indésirable ayant une survie (sans progression ou globale) meilleure que les patients n'ayant pas présenté d'effet indésirable. D'autres études n'ont pas retrouvé ces résultats.

Effets indésirables non liés au mécanisme d'action des AcM

Aujourd'hui, peu d'effets indésirables ne sont pas liés au mécanisme d'action des AcM. Les réactions anaphylactiques observées avec le cétuximab qui sont liées à la pré-existence d'IgE dirigées contre le galactose- α -1,3-galactose présent sur l'anticorps et immunogénique chez l'homme, en sont un exemple. On peut aussi citer les réactions dues à une immunisation contre les AcM utilisés pour les traitements, qui consistent en l'apparition d'anticorps anti-anticorps monoclonal (*anti-drug antibody*) qui conduisent, d'une part, à une perte d'efficacité de l'AcM, et, d'autre part, à des effets indésirables potentiels (réactions à la perfusion intraveineuse et réactions cutanées après injection par voie sous-cutanée).

Conclusion

Les AcM sont des Ig monoclonales thérapeutiques agissant par liaison très spécifique à leur antigène cible et pouvant interagir avec le système immunitaire. Leurs effets indésirables sont très majoritairement liés à leur mécanisme d'action. Ce sont principalement des réactions à la perfusion, souvent peu sévères, et un risque infectieux. La surveillance post-commercialisation est fondamentale pour le dépistage des effets indésirables et l'amélioration des connaissances sur leur mécanisme. \diamond

SUMMARY

Mechanism of action and adverse effects of monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies are therapeutic monoclonal Ig that act by highly specific binding to their target antigen and by interacting with the immune system. Their side effects are mainly related to their mechanism of action. The most frequent adverse effects are infusion reactions. Post-marketing surveillance is essential for identifying adverse reactions and improving knowledge of their mechanism of action. \diamond

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Dr Christophe Passot dont les figures ont inspiré celles utilisées pour illustrer la structure et les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Congy-Jolivet N, Probst A, Watier H, Thibault G. Recombinant therapeutic monoclonal antibodies: mechanisms of action in relation to structural and functional duality. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 ; 64 : 226-33.
2. https://web.archive.nationalarchives.gov.uk/20130105143109/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073165.pdf, accessed on Jan 2019
3. Cartron G, Watier H, Solal-Celigny P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* 2004 ; 104 : 2635-42
4. Daguette A, Watier H. 2nd Charles Richet et Jules Héricourt workshop: therapeutic antibodies and anaphylaxis. May 31-June 1, 2011, Tours, France. *MAbs* 2011 ; 3 : 417-21.
5. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncologist* 2008 ; 13 : 725-32.
6. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, 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. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. TLS expert panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010 ; 149 : 578-86.
8. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1109-17.
9. Isabwe GAC, Garcia Neuer M, de Las Vecillas Sanchez L, et al. Hypersensitivity reactions to therapeutic monoclonal antibodies: Phenotypes and endotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2018 ; 142 : 159-170.e2.
10. Uettwiller F, Rigal E, Hoarau C. Infections associated with monoclonal antibody and fusion protein therapy in humans. *mAbs* 2011 ; 3 : 461-6
11. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union. *JAMA* 2008 ; 300 : 1887-96.
12. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, et al. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010 ; 9 : 325-38.
13. Kinder V, Sappino AP, Grau GE, et al. The inducible role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989 ; 56 : 731-40.
14. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995 ; 2 : 561-72.
15. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT study group. *Lancet* 1999 ; 354 : 1932-9.

RÉFÉRENCES

16. Keane J, Gershon S, Wise RP, *et al.* Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1098-104.
17. URL: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_537269/fr/diagnostic-des-infections-tuberculeuses-avis-favorable-de-la-has-pour-le-test-de-detection-de-la-production-d-interferon-gamma; accessed Jan 2019
18. Heesterbeek DAC, Angelier ML, Harrison RA, Rooijakkers SHM. Complement and bacterial infections: from molecular mechanisms to therapeutic applications. *J Innate Immun* 2018 ; 10 : 455-64.
19. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, *et al.* ESCMID study group for infections in compromised hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018 ; 24 (suppl 2) : S21-40.
20. Carson KR, Focosi D, Major EO, *et al.* Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a review from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 816-24.
21. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, *et al.* Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016 ; 9 : e002661.
22. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. *Circ Res* 2010 ; 106 : 35-46.
23. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1040-50.
24. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, *et al.* Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1749-55.
25. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1788-95.
26. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol* 2009 ; 6 : 465-77.
27. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer drugs. *Nat Rev Cardiol* 2015 ; 12 : 547-58.
28. Crone SA, Zhao YY, Fan L, *et al.* ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002 ; 8 : 459-65.
29. Parakh S, Gan HK, Parslow AC, *et al.* Evolution of anti-HER2 therapies for cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2017 ; 59 : 1-21.
30. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, *et al.* Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: inhibitors of the cellular membrane. *J Am Acad Dermatol* 2015 ; 72 : 203-18.
31. Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 580-7.
32. Shovman O, Tamar S, Amital H, *et al.* Diverse patterns of anti-TNF- α -induced lupus: case series and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2018 ; 37 : 563-8.
33. Pérez-De-Lis M, Retamozo S, Flores-Chávez A, *et al.* Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf* 2017 ; 16 : 1255-71.
34. Bar Yehuda S, Axlerod R, Toker O, *et al.* The association of inflammatory bowel diseases with autoimmune disorders: a population-based report from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis* 2019 ; 13 : 324-9.
35. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, *et al.* Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006 ; 295 : 2275-85.
36. de La Forest Divonne M, Gottenberg JE, Salliot C. Safety of biologic DMARDs in RA patients in real life: a systematic literature review and meta-analyses of biologic registers. *Joint Bone Spine* 2017 ; 84 : 133-140.
37. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, *et al.* Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014 ; 73 : 529-35.
38. Abdel-Rahman O, Fouad M. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015 ; 93 : 127-35.
39. Zhang CJ, Zhang SY, Zhang CD, *et al.* Usefulness of bevacizumab-induced hypertension in patients with metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2018 ; 10 : 1424-41.

TIRÉS À PART

T. Bejan-Angoulvant



Avec *m/s*, vivez en direct
les progrès et débats
de la biologie et de la médecine

CHAQUE MOIS / AVEC LES ARTICLES DE RÉFÉRENCE DE *M/S*
CHAQUE JOUR / SUR WWW.MEDECINESCIENCES.ORG

Abonnez-vous sur
www.medecinesciences.org