

ITEM 202 : BIOTHÉRAPIES – THÉRAPIES CIBLÉES

BIOTHÉRAPIE MOLÉCULAIRE

THÉRAPIES CIBLÉES		
	- Ciblage d'une molécule ou d'un processus tumoral précis épargnant les cellules normales (moins d'effets secondaires que la chimiothérapie) = médecine de précision. - Plus grande efficacité et meilleure tolérance (index thérapeutique). - Interagir avec des cibles moléculaires nécessaires à l'oncogenèse ou à la croissance tumorale. - Ralentissement du développement de nouveaux agents de chimiothérapie en raison : . De leur toxicité et effets secondaires importants. . Du besoin médical orienté vers des thérapies ciblées plus efficaces.	
AC MONOCLONAUX	= Ig dirigées contre un même épitope (portion d'un antigène), utilisé à des fins thérapeutiques, libre ou conjugué à des molécules cytotoxiques. - Production : chez la souris (Ac murins -momab), manipulés génétiquement pour être chimériques (-ximab) ou humanisés (-zumab) ou directement d'origine humaine (-mumab). - Mécanisme : • Effet antitumoral direct pro-apoptotique. • Lyse de la cellule ciblée : activation du complément et formation du complexe d'attaque membranaire. • Cytotoxicité cellulaire dépendante des Ac (ADCC) : via les récepteurs aux Ig (Fc récepteurs) des cellules NK ou des macrophages. • Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADPC).	
	Ac anti- CD20	Rituximab Mabthera® = IgG1 chimérique dirigée contre l'Ag CD20 exprimé par les lymphocytes B matures normaux et tumoraux. - Voie intra-veineuse. - Indication : - Lymphomes B (indolents ou agressifs), leucémies lymphoïdes chroniques. - Pathologie auto-immune : AHA1, PTI, polyarthrite rhumatoïde...
		EI - Syndrome de relargage cytokinique lors de la 1^{re} perfusion : pseudo- allergie avec fièvre, frissons, urticaire, hypotension, éruptions cutanées, dyspnée. → Prévention : antihistaminique, corticothérapie, paracétamol, administration lente. → Pas de contre-indication. - Toxicité hématologique (modérée) : lymphopénie B. - Infections, hypogammaglobulinémie inconstante, risque de réactivation virale (VHB, VHC).
	Ac anti- CD52	Alemtuzumab Campath® = IgG1 humanisée dirigée contre la glycoprotéine CD52 exprimée à la surface des lymphocytes B et T, des monocytes et des macrophages : IV ou SC 3 fois/semaine. - Indication : . LLC résistante aux chimiothérapies ou avec délétion 17 p. . Sclérose en plaques. - EI : . Syndrome de relargage cytokinique lors de la 1^{re} perfusion. . Toxicité hématologique avec risque d'infection opportuniste.
	Ac anti- HER2	Trastuzumab Herceptin® = IgG1 humanisée dirigée contre l'Ag HER2/Neu, correspondant au récepteur Erb-B2 exprimé dans certains cancers du sein. - Indication : cancer du sein surexprimant HER2, en association avec chimiothérapie.
	Ac anti-VEGF	Bevacizumab Avastin® = IgG2 dirigé contre le VEGF, agissant sur l'angiogenèse tumorale, avec une action sur les lymphocytes T régulateurs du micro-environnement tumoral. - Indication : - Cancer métastatique : rein, ovaire, colon, poumon, glioblastome. - Anti-angiogénique dans la DMLA.
	Ac anti-TNFα	= Inactivation du TNFα, impliqué dans de nombreuses maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn, arthrite psoriasique, psoriasis...
		Etanercept Embrelex® = Protéine recombinante de fusion, composée de la partie soluble du récepteur de type II au TNFα et des domaines constants de chaîne lourde d'IgG1 humaine.
		Infliximab Remicade® = Ac monoclonal anti-TNFα chimérique, composé d'une partie murine reconnaissant le TNFα et d'une IgG1 humaine.
		Autres - Certolizumab (Cimzia®). - Golimumab (Simponi®).
	Ac agissant sur des fonctions d'inhibition immunitaire	= Checkpoint inhibitor : restauration de l'efficacité antitumorale du système immunitaire par blocage des signaux inhibiteurs CTLA-4 ou de la voie PD-1/PD-L1, exprimé fortement par les cellules du micro-environnement tumoral. Complications communes : pathologies auto-immunes.
		Ac anti-CTLA-4 - Ipilimumab (Yervoy®) : mélanome, cancer du poumon.
		Ac anti-PD1 et anti-PDL1 - Nivolumab : IgG4 humain anti-PD1. - Pembrolizumab : IgG4 humanisé anti-PD1. - Indication : mélanome, cancer du poumon, lymphome de Hodgkin.
		CTLA4 Ig = Blocage des lymphocytes T effecteurs : indication en pathologie inflammatoire chronique et auto-immune (polyarthrite rhumatoïde, polyarthrite juvénile, lupus). - Abatacept : protéine de fusion humanisée CTLA-4 couplée à une IgG.
	Ac conjugués	= Immuno-conjugués : transporteur délivrant de façon ciblée des molécules toxiques aux cellules tumorales (radio-isotope, toxines ou molécules cytotoxiques). - Radio-immuno-conjugué anti-CD20 : tositumomab + iode-131. - Conjugué à un cytotoxique : - Anti-CD33 (LAM) : gemtuzumab + ozogamicine. - Anti-CD30 (lymphome) : brentuximab + vedotine.

CYTOKINE/INTERFÉRON	G-CSF	= Facteur de croissance hématopoïétique : G-CSF recombinant humain (Neupogen). - Indication : . Phase d'aplasie chez les patients traités par chimiothérapie pour hémopathie maligne. . Recrutement de cellules souches hématopoïétiques avant autogreffe ou allogreffe.
	IL-2	= Cytokine majeure de l'activation des lymphocytes T . - Indication : . À forte dose en cancérologie : mélanome malin, cancer du rein métastatique. . À faible dose (effet tolérogène) : pathologie auto-immune (vascularite), contrôle de la maladie du greffon vs hôte après allogreffe.
	Interféron α	= Inhibition de la réplication virale, inhibition de la prolifération cellulaire, favorise l'activité immunomodulatrice des macrophages, augmente la cytotoxicité spécifique des lymphocytes T - Indication : cancer du rein, leucémie à tricholeucocytes, lymphomes malins non hodgkiniens, lymphome T cutané, mélanome malin
AUTRES	Inhibiteur de tyrosine kinase	- Imatinib : inhibition de l'activité tyrosine-kinase liée à la translocation (9;22) dans la LMC. . Risque d'échappement thérapeutique avec des mutations acquises au niveau de <i>BCR-ABL1</i> . - Autres inhibiteurs de tyrosines kinases de 2 ^e ou 3 ^e génération : LMC résistante à l'imatinib, autres pathologies tumorales associées à une activité tyrosine-kinase anormale (tumeur stromale gastro-intestinale...) - Prescription par voie orale. - EI communs : toxicité digestive, cutanée ou hématologique.
	Inhibiteur des voies MAP-kinases et de BRAF	= Voie MAPK/ERK, cascade de protéines permettant la communication intracellulaire (dont les proto- oncogènes RAS, RAF...), dont l'activation induit un signal mitotique important pour la cellule. - Proto-oncogène K-RAS : - 60 % des cancers du pancréas . - 30 % des cancers colorectaux : . 20 % des cancers broncho-pulmonaires . . 15 % des ADK de l' endomètre et de l' ovaire . - Proto-oncogène B-RAF : . Leucémie à tricholeucocytes (quasi-systématique). . 80 % des mélanomes et cancers colorectaux . . 50 % des histiocytoses langerhansiennes .
	Inhibiteur de RAS	- RAS-farnésyl transférase .
	Inhibiteur de BRAF	- Sorafénib (Nexavar®) : cancer du poumon primitif, cancer rénal. - Vémurafénib : mélanomes avancés.

NOMENCLATURE

- Traitements de fond : contrôler la maladie inflammatoire sur le long terme tout en réduisant la consommation des traitements symptomatiques.

= **DMARD (Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs)**.

TRAITEMENTS CONVENTIONNELS = CSDMARD (CONVENTIONAL SYNTHETIC DMARD)	- Méthotrexate et leflunomide. - Sulfasalazine et hydroxychloroquine.
TRAITEMENTS CIBLÉS	- Traitements ciblés biologiques = bDMARD : anti-TNF, anti-récepteurs de l'IL-6, anti-IL-1 (anticorps anti-IL-1 et récepteur antagoniste de l'IL-1), anti-IL-12, anti-IL-17, anti-IL-23, anti-lymphocytes B déplétants (anti-CD20, rituximab), antagonistes de l'activation des lymphocytes B (anti-BAFF, bélimumab) ou lymphocytes T (CTLA4-Ig, abatacept). - Traitements ciblés synthétiques = tsDMARD (targeted synthetic DMARD) : inhibiteurs de Janus kinases, ou JAKi, inhibiteur de la phosphodiesterase (aprélimast).

THÉRAPEUTIQUES EN RHUMATOLOGIE

5 ANTI-TNF	Infliximab, étanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab
ANTI-LYMPHOCYTE B CD20	Rituximab
INHIBITEUR DE LA DIFFÉRENCIATION ET DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B	Bélimumab
INHIBITEUR DE LA CO-ACTIVATION DES LYMPHOCYTES T	Abatacept
2 ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE L'IL-6	Tocilizumab, sarilumab
RÉCEPTEUR ANTAGONISTE DE L'IL-1	Anakinra
ANTICORPS ANTI-IL-1	Canakinumab
ANTICORPS ANTI-IL-17	Sécukinumab, ixékizumab, bimékimumab
ANTICORPS ANTI-IL-23	Guselkumab, rizankizumab
ANTICORPS ANTI-IL-12/IL-23	Ustékinumab
ANTICORPS ANTI-RANKL	Dénosumab (dans l'ostéoporose)
INHIBITEURS DES KINASES JAK	Tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib
INHIBITEUR DE LA PHOSPHODIESTÉRASE DE TYPE 4	Aprémilast
BIOSIMILAIRES	Infliximab, étanercept, adalimumab, rituximab et tocilizumab

THÉRAPEUTIQUES EN HÉMATOLOGIE

INHIBITEUR DU PROTÉASOME	Bortézomib	Myélome
IMMUNOMODULATEUR	Lénalidomide	Myélome, lymphome
INHIBITEUR DE BCL2	Vénétoclax	LLC, LAM
ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-CD20	Rituximab	Lymphome, LLC
ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-CD38	Daratumumab	Myélome
INHIBITEUR DE PROTEINE KINASE (BCR-ABL)	Imatinib	LMC
INHIBITEUR DE PROTEINE KINASE (BTK)	Ibrutinib	LLC
AGENT DÉMÉTHYLANT	5-azacytidine	Myélodysplasie

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE (TRAITEMENT CIBLE)

INTERROGATOIRE	- Antécédents infectieux, infections récurrentes. - Notion d'infection tuberculeuse ou de contagio tuberculeux. - Calendrier vaccinal : anti-pneumococcique. - Suivi régulier chez le dentiste, gynécologique chez la femme. - Antécédents de cancer solide ou d'hémopathies.
EXAMEN CLINIQUE	- Examen cutané complet et évaluation des nævus. - Recherche de foyers infectieux chroniques potentiels, fièvre. - Adénopathies périphériques. - Signes orientant vers une néoplasie.
EXAMENS PARACLINIQUES	- Hémogramme. - Transaminases. - Sérologies des hépatites B, C et du VIH. - Électrophorèse des protéines sériques. - Bilan lipidique (cholestérol, triglycérides) pour les anti-IL-6R et les JAKi. - Test sanguin IGRA (Interferon-Gamma Release Assay, Quantiféron®). - Radiographie du thorax et TDM thoracique en cas d'anomalie sur la radiographie standard.

SURVEILLANCE

COMPLICATIONS	- Infections sévères. - Surrisque tumoral (cancers cutanés non mélanomateux). - Risque cardio-vasculaire.
SURVEILLANCE CLINIQUE	- Efficacité. - Infections (VADS, poumons, peau, voies urinaires, tuberculose...)
SURVEILLANCE BIOLOGIQUE	- /3 mois : CRP, VS, NFS, transaminases, créatinine.
MESURES ASSOCIÉES	- Mise à jour du calendrier vaccinal : anti-grippale/an, anti-pneumocoque/ 5 ans, DTpolio, si séronégatif : VZV, ROR, VHB. - Fièvre jaune et BCG contre-indiqués. - Contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

LYMPHOCYTE T REPROGRAMMÉ

CAR-T CELLS	- Principe : les cellules immunitaires reconnaissent les antigènes via des récepteurs spécifiques : . BCR (B-cell receptor) pour les lymphocytes B. . TCR (T-cell receptor) pour les lymphocytes T. - Modification génétique : . Implantation d'un récepteur antigénique chimérique (CAR) dans les lymphocytes T. . Le CAR dirige les cellules T vers les cellules cibles exprimant un antigène spécifique. . Activation et destruction des cellules tumorales ciblées. - Cellules reprogrammées : . CAR-T cells autologues : modifiées à partir des cellules T du patient. . CAR-T cells allogéniques : issues d'un donneur sain. . Utilisation possible d'autres types cellulaires (NK, Treg, etc.) - Applications thérapeutiques : traitements actuels utilisant des CAR-T cells ciblant la protéine CD19 (antigène exprimé par la plupart des lymphocytes B). - Indications principales : . Lymphomes B diffus à grandes cellules réfractaires. . Leucémies aiguës lymphoblastiques B.
-------------	--