



# Item198-Biothérapies et thérapies ciblées

## Biothérapies et thérapies ciblées

Objectifs CNCI		
- Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes, des cellules reprogrammées - Connaître les principes et principales indications de thérapie cellulaire Expliquer les principes d'évaluation des biothérapies. - Connaître les bases cellulaires et tissulaires d'action des thérapies ciblées. Argumenter les principes de prescription et de surveillance		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
-SFH 2014 item 198	-	-

## BIOThERAPIE

### -Généralités

Biothérapie représentée par les greffes.

**Autogreffe:** repose sur conditionnement

**Allogreffe:** repose sur conditionnement + GVT (greffon contre tumeur/leucémie)

Le principe de la biothérapie reste le même, les cellules souches hématopoïétiques prélevées reconstituent une hématopoïèse efficace.

### -Cellules souches hématopoïétique

**Définition:** Cellules multipotentes capables de s'autorenouveler et de se différencier en cellules sanguines spécialisées

**Propriétés (4):**

- Assurent renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes.
- Cellules quiescentes à l'état basal (donc pas de mutations génétiques car pas de réplication de l'ADN)
- Cellules se multiplient en cas d'agression (hématopoïèse)
- Marqueurs CD34 +, absence du marqueur CD38/myéloïdes ou lymphoïdes

### -Autogreffe de cellules souches hématopoïétique

**Objectif:** Réalisation de chimiothérapies aplasiantes à forte dose

**Indications:** Patients de moins de 65ans en bon état général; myélomes ; lymphomes ; hémopathies aiguës

**Recueil:** Cytaphérèse après phase de stimulation par G-CSF, après plusieurs cycles de chimios. Evaluation sur le marqueur CD34

**Déroulement (4):**

Service d'hématologie habilité

Conditionnement

Au lit du patient

CSH réinjectés 48h après fin du conditionnement

**Prise de greffe :**

Ascension plaquettes, leucocytes et indépendance transfusionnelle en GR en env. 10 à 15jrs.

**Effets secondaires:**

**Toxicité hématologique:**

\***Infectieux** : risque de bacille gram négatif et cocci gram positif. Antibiothérapie probabiliste par Bêta-lactamines à large spectre +/- glycopeptides/ aminosides

\***Risque hémorragique** : Thrombopénie prévenue par concentré plaquettaire irradié

\***Anémie** : seuil transfusionnel de 8g/dl (plus élevé si coronaropathie)

\***Myélodysplasie /leucémie aiguë/ néoplasie solide secondaire**

**Toxicité digestive :**

\*Nausées/Vomissements

\*Mucite

\*Diarrhée

**Toxicité gonadique :**

\*infertilité jusqu'à stérilité (CECOS)

## -Allogreffe de cellules souches hématopoïétique

**Principe :**

-Injection de cellules souches d'un sujet sain par un donneur appartenant à la fratrie du patient (apparenté) ou inscrit sur le fichier international (non apparenté)

-Cytotoxicité du conditionnement + effet greffon contre tumeur (effet allogénique) + effet antitumoral

**Sources de CSH**

-Donneur intrafamilial HLA compatible = 25% pour chaque membre de la fratrie du patient

-Ex : patient a n frères et sœurs  $P = 1 - ((3/4)^n)$

-Greffons obtenus par cytophérèse, plus riche en lymphocyte T que la moëlle osseuse sont associés à la fois à un risque plus élevé de GVH chronique mais à un risque de rechute moindre.

**Déroulement de la procédure de greffe**

Equipe hautement spécialisées/ procédure lourde/ 24-48h après fin du conditionnement

Aplasie dure entre 2 et 3 semaines/ immunosuppresseurs en postgreffe immédiat (limite risque de rejet et de maladie du greffon contre l'hôte)

**Complications**

**Immédiate :**

\***Toxicités liées à l'aplasie**

\***Toxicité sur les muqueuses**

\***Maladie veino occlusives** (obstruction non thrombotique des capillaires sinusoides hépatiques, pcpl FDR : intensité du conditionnement, triade diagnostique : ictère, HMG douloureuse, prise de poids) puis insuffisance hépatocellulaire, syndrome hépato-rénal et une défaillance multi-viscérale ; Prévention : héparine à dose préventive ; Ttt curatif : arrêt des traitements hépatotoxiques et néphrotoxiques, défibrotide

\***Cystite hémorragique** (après cyclophosphamide à forte dose): prophylaxie par hyperhydratation pendant conditionnement + chélateur de l'acroléine (urometixan) ; traitement curatif est symptomatique (hyperhydratation, lavages vésicaux, correction thrombopénie)

\***Maladie du greffon contre l'hôte aigüe**: principale complication de l'allogreffe de CSH et pathogénomique ; 3 critères nécessaires : greffon contient des cellules immunocompétentes, hôte doit exprimer des Ag absents chez le donneur et l'hôte doit être immunodéprimé incapable de rejeter le greffon. Survient généralement dans les 100 jrs après greffe. Associe atteinte cutanée, hépatique et digestive. Traitement repose sur la corticothérapie.

**A long terme :**

\***Malade du greffon contre l'hôte chronique** : Principale cause de morbidité après l'allogreffe ; peut concerner tous les organes

\***Risque infectieux** : virale et fongique (CTC+++)

\***Néoplasies** : secondaires au conditionnement et à l'immunosuppression (cancers cutanés, sein, sd lymphoprolifératif 2ndaire à EBV, myélodysplasies et leucémies aigües)

- \*FDR cardio-vasculaire
- \*Cataracte
- \*Séquelles psychologiques
- \*Infertilité

## THERAPIE CIBLEES

### -Généralités

Ces traitements peuvent être dirigés contre différents types de cibles : oncoprotéines, antigènes tumoraux, voies de signalisation ou enzyme régulant l'expression des gènes.

### -Agents différenciants (Acide tout trans-rétinoïque, ATRA)

#### Mécanisme d'action

##### Acide rétinoïque:

- empêche la répression de RAR $\alpha$  (transloqué avec PML dans la leucémie promyélocytaire)
- induit l'expression de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde.

Dans la LAP, les taux physiologiques d'acide rétinoïque ne suffisent pas à lever la répression transcriptionnelle induite par PML-RAR $\alpha$ , cette baisse de sensibilité entraîne donc un blocage de différenciation. L'administration d'ATRA permet de l'inhibition induite par PML-RAR $\alpha$  et d'induire la différenciation cellulaire.

#### Indication, administration

Partie intégrante du traitement de la LAP en première ligne associé à la chimiothérapie ou l'arsenic par voie orale.

#### Toxicité, surveillance

**ATRA syndrome:** Syndrome d'activation leucocytaire entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire et un relargage de cytokines. Se traduit cliniquement par une hyperleucocytose, de la fièvre, des infiltrats pulmonaires, une insuffisance rénale, une rétention hydrosodée et des épanchements des séreuses

### -Anticorps monoclonaux

#### Mécanisme d'action:

**Anticorps libres:** encore mal élucidé. Ils agiraient grâce à un effet antitumoral direct proapoptotique, une lyse médiée par le complément via la formation d'un complexe d'attaque membranaire et grâce à la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC)

\***Anticorps anti CD20:** Anticorps chimérique (humain/murin) dirigé contre l'antigène anti CD20, molécule exprimé par les lymphocytes B matures (normaux et tumoraux)

\***Anticorps anti CD52:** alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé contre une glycoprotéine de surface appelée CD52. Cette molécule est exprimée à la surface des lymphocytes B et T (normaux et tumoraux) ainsi que sur les monocytes et les macrophages.

**Anticorps conjugués:** Anticorps utilisés comme transporteur pour délivrer de façon ciblée des molécules toxiques aux cellules tumorales, afin d'augmenter leur efficacité et leur spécificité. Ils peuvent être conjugués à un radio-isotope (tositumomab, ibritumomab) ou à un cytotoxique (gemtuzumab)

\***Gemtuzumab ozogamicine:** IgG4 humanisée reconnaissant le CD33 couplé à un antibiotique cytotoxique (calichéamicine). Il s'administre par voie intraveineuse.

\***Brentuximab vedotine :** Immunoconjugué dirigé contre molécule CD30 couplé à un inhibiteur des microtubules

#### Indication, administration

**Anticorps anti CD20 :** Traitement de la plupart des lymphomes B (indolents et agressifs) et la leucémie lymphoïde chronique, seul ou en association avec la chimiothérapie.

**Anticorps anti CD52 :** Traitement de la LLC résistante aux agents alkylants et à la fludarabine ou présentant une délétion 17p. Il s'administre par voie parentérale, intraveineuse ou sous-cutanée (3/semaine).

**Gemtuzumab :** Pas d'AMM encore, autorisation temporaire pour LAM CD33 en rechute

**Brentuximab vedotine :** traitement des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes anaplasiques en rechute ou

réfractaires après un traitement de chimiothérapie. Voie IV toutes les 3 semaines

**Toxicité, surveillance**

**Anticorps anti CD20** : réaction immédiate (« syndrome de relarguage de cytokine ») lors de la première perfusion de type allergique : fièvre, frissons ; urticaire, hypotension, éruptions cutanées, dyspnée. Nécessite une prémédication par antihistaminique et éventuellement corticoïdes et une administration lente de l'anticorps.

Peu de toxicité hématologique, seulement quelques neutropénies retardées à distance de la fin du traitement.

**Anticorps antiCD52** : réaction type syndrome de relarguage de cytokines avec la voie IV. On privilégie la voie sous cutanée pour éviter ce genre de problème. Infections opportunistes (CMV, HSV, Pneumocystose)

**Gemtuzumab** : Réaction lors de la première perfusion, cytopénies, toxicité hépatique et risque de maladie veino-occlusives

**Brentuximab vedotine** : toxicité hémato et neuropathies périphériques

## -Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

**Mécanismes d'actions :**

**Inhibiteurs de BCR-ABL** : Translocation t(9 ;22) formant le chromosome philadelphiz donne naissance à un gène de fusion (BCR-ABL) qui code une protéine à activité tyrosine kinase constitutive. Les ITK bloquent l'activité de la protéine BCR-ABL en empêchant la fixation de l'ATP sur l'enzyme, rendant ainsi impossible la phosphorylation de son substrat.

**Inhibiteurs de JAK2** : Kinase impliquée dans la transduction du signal des récepteurs de cytokines. La mutation de JAK2 V617F est observée dans la quasi-totalité des maladies de Vaquez, la moitié des thrombocytémies essentielles et des myélofibroses primitives. L'activation constitutive de cette voie de signalisation indépendamment de toute stimulation extrinsèque est inhibé par le ruxolitinib (inhibiteur JAK1 et JAK2)

**Indications, administration :**

**Inhibiteurs de BCR-ABL** : Première ligne thérapeutique dans la LMC en phase chronique

**Inhibiteurs de JAK2** : Myélofibrose pour traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la maladie.

**Toxicité, surveillance :**

**Inhibiteurs de BCR-ABL** : Digestive, cutanée ou hématologique. Toxicité spécifiques avec oedemes, épanchements pleuraux et HTAP, AVC ischémiques et atteinte pancréatique ; surveillance de l'observance thérapeutique et des interactions médicamenteuses (CP450)

**Inhibiteurs de JAK2** : Hématologique (anémie, thrombopénie), effet rebond à l'arrêt du traitement.

## -Inhibiteurs de mTOR

**Mécanisme d'action :**

Voie de signalisation impliquée dans la prolifération, la croissance et la survie cellulaire ; activée en permanence dans de nombreux cancers. mTOR est une sérine thréonine kinase située en aval de cette voie d'activation qui va notamment participer à la régulation du cycle cellulaire

**Indication, administration :**

Temsirolimus (analogue de la rapamycine) est indiqué dans le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. Administration par voie intraveineuse en perfusions hebdomadaires.

**Toxicité, surveillance :**

Cutanéomuqueuse, digestives, hématologique, lipidiques et hépatiques

## -Inhibiteurs de protéasome

**Mécanisme d'action :**

**Protéasome**: complexe enzymatique multicatalytique présent dans toutes les cellules eucaryotes dont le principal rôle est la dégradation des protéines fixant l'ubiquitine. Plusieurs des protéines dégradées par le protéasome sont impliquées dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire, l'apoptose, la transcription de facteurs de croissance et de leurs récepteurs et la transduction du signal.

**Bortezomib** : Puissant inhibiteur, spécifique et réversible, du protéasome. L'inhibition du protéasome par le bortezomib va entraîner un arrêt du cycle cellulaire, induire l'apoptose.

#### Indication, administration

MMO, s'administre par voie parentérale, intraveineuse ou (de préférence) sous cutanée.

#### Toxicité, surveillance

Neurologique (NP dose dépendantes) et hémato (Thrombopénie)

## -Immunomodulateurs de la famille des IMiD

#### Mécanisme d'action (4):

Action antitumorale directe

Antiangiogénique

Immunomodulatrice

Action sur le microenvironnement

La cible intracellulaire des IMiD est une protéine identifiée sous le nom de Cereblon.

#### Indication, administration

MMO et certaines myélodysplasies (avec délétion 5q). Les IMiD s'administrent par voie orale.

#### Toxicité, surveillance

Risque tératogène (contraception stricte), complication thromboemboliques (Prophylaxie par HBPM), toxicité hémato

## -Agents ciblant la régulation épigénétique

#### Mécanisme d'action

**Agents déméthylants** : La méthylation de l'ADN induit une répression transcriptionnelle des gènes situés en aval. Ils agissent en réexprimant certains gènes suppresseurs de tumeurs.

**Inhibiteurs de HDAC** : L'acétylation des histones et de protéines non-histones est impliquée dans l'activation transcriptionnelle alors que leur déacétylation est associée à la répression génique. Tout comme la méthylation des anomalies au niveau des HDAC (Histone DesAcétylases) ont été mises en évidence au sein des cellules tumorales.

#### Indication, administration

**Agents déméthylants** : syndrome myélodysplasique de haut risque, des LMMC et des leucémies aiguës myéloïdes non éligibles à l'allogreffe. Azacytidine est administrée par voie sous-cutanée

**Inhibiteurs de HDAC** : Lymphomes T périphériques et cutanés

#### Toxicité, surveillance

**Agents déméthylants** : réaction au point d'injection, toxicité hématologique responsable de cytopénies

**Inhibiteurs de HDAC** : Digestifs, infectieux et hématologiques (thrombopénie essentiellement)