

Biothérapies et thérapies ciblées IC-202

- Connaître la notion de thérapie ciblée
 - Connaître les traitements de fond : synthétiques, biologiques, ciblés
 - Connaître les mécanismes d'action des biomédicaments et traitements ciblés
 - Identifier une infection sous traitement de fond biologique ou ciblé
 - Connaître les modalités de surveillance d'un patient traité par traitement de fond biologique ou ciblé
 - Connaître les modalités de prescription du bilan précédent l'initiation d'un traitement ciblé
 - Connaître les situations (chirurgie, voyage grossesse) nécessitant un ajustement des traitements de fond biologique ou ciblé
 - Connaître les principes généraux de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)
 - Connaître les principes généraux de l'allogreffe de CSH
-

Connaître la notion de thérapie ciblée OIC-202-01-A

Les termes « biothérapies » et « thérapies ciblées » recouvrent des stratégies thérapeutiques très hétérogènes, dont certaines, très innovantes, sont encore du domaine de la recherche clinique. Du fait de l'évolution de la réglementation européenne en matière de médicaments de thérapie innovante (MTI), il est préférable d'utiliser les termes de **biomédicaments** pour les protéines thérapeutiques et de **médicaments vivants** pour la thérapie cellulaire et la thérapie génique ex vivo.

La thérapie ciblée correspond à l'adaptation du traitement aux données biologiques, y compris génétiques, des patients. Le concept a été développé en cancérologie, pour guider le choix de molécules thérapeutiques aux caractéristiques de la tumeur. Ce concept est proche de celui de la médecine personnalisée, qui vise aux mêmes objectifs.

Connaître les traitements de fond : synthétiques, biologiques, ciblés OIC-202-02-A

les thérapies moléculaires qui regroupent les immunoglobulines polyclonales, les anticorps monoclonaux, les interleukines, des chimiokines et de petites molécules ciblant des voies de signalisation ;

les thérapies cellulaires et les thérapies géniques qui concernent des produits cellulaires manipulés ex vivo (les cellules du patient sont prélevées et génétiquement modifiées ex vivo avant de lui être réadministrées) ;

les vaccins génétiques et d'autres thérapies géniques qui exercent directement leur action *in vivo* (les cellules de l'organe ciblé seront modifiées *in situ*).

Ces thérapies ne sont actuellement autorisées que pour modifier des cellules somatiques (pas de modifications transmissibles par la descendance).

Connaître les mécanismes d'action des biomédicaments et traitements ciblés OIC-202-03-B

Les anticorps monoclonaux agissent par au moins 3 mécanismes :

- Le blocage ou l'activation de la fonction de la molécule reconnue,
- La lyse de la cellule ciblée en activant le complément
- La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (*antibody dependent cell cytotoxicity*).

Les cytokines et interférons : il s'agit de protéines recombinantes humaines destinées à apporter en grande quantité des molécules d'action physiologique afin de **stimuler le système hématopoïétique ou le système immunitaire**.

Les molécules agissant sur les voies de signalisation : il s'agit de molécules de synthèse visant à **inhiber** lorsqu'elles sont anormalement activées des voies tyrosine kinase, des voies MAP kinase et Janus kinase (JAK), des voies B-Raf.

Thérapie cellulaire et génique : il s'agit de cellules autologues ou allogéniques, éventuellement manipulées ex vivo avant injection, permettant de **compenser un système hématopoïétique (greffes de cellules souches hématopoïétiques) ou un système immunitaire (transfert adoptif de lymphocytes T, de cellules NK) défaillant**. La modification ex vivo de ces cellules permet soit de **corriger un déficit génique** (ex : thérapie génique des déficits immunitaires primitifs) soit de **conférer de nouvelles fonctions** à la cellule génétiquement modifiée (ex : CAR-T cells).

Vaccins génétiques : ils sont composés à partir de virus recombinants défectifs dans lesquels sont introduits des séquences codant des antigènes d'intérêt, ou d'ADN ou ARN de synthèse codant des antigènes d'intérêt, ou encore de particules antigéniques. Leur injection, qu'il faut le plus souvent répéter (rappels), permet la synthèse in vivo des antigènes vaccinaux dont la capture par les cellules présentatrices d'antigènes va **induire une réponse immunitaire innée et adaptative (lymphocytes T et B) ainsi qu'une mémoire immunitaire**.

Le développement **des outils d'édition ciblée des génomes**, qui se développe très rapidement, peut faire appel à des complexes ribonucléoprotéiques composés de protéines et d'acides nucléiques, plus ou moins associés à des agents chimiques de transfert cellulaire (lipide par exemple). Ces produits peuvent être administrés *in vivo* ou *ex vivo*.

Identifier une infection sous traitement de fond biologique ou ciblé OIC-202-04-A

Conduite à tenir générale :

La suspicion d'une infection doit conduire à une évaluation rapide du patient avec :

- - examen clinique, sachant que les signes cliniques peuvent être peu intenses chez un patient immunodéprimé
- - examens biologiques avec mesure des paramètres inflammatoires (mais parfois absents si blocage de certaines cytokines comme l'IL-6)
- - examens microbiologiques adaptés aux germes suspectés
- - examens d'imagerie adaptés au contexte (site et type de l'infection suspectée)

Conduites à tenir spécifiques :

- **Tuberculose latente** : traitement par isoniazide, associé à la vitamine B6, neuf mois. Les DMARDs pourront être administrés conjointement un mois après le début de cette antibiothérapie
- **Réactivation d'une tuberculose** : mise en suspend momentanée du traitement DMARDs jusqu'à résolution complète de l'événement infectieux et antibiothérapie adaptée.
- **Autres infections pulmonaires** (bactériennes, fongiques dont pneumocystose..) : mise en suspend du traitement, traitement de l'infection et réévaluation du traitement de fond
- **Infections digestives**: mise en suspend du traitement, traitement de l'infection et réévaluation du traitement de fond
- **Infections urinaires** : maintien ou mise en suspend du traitement selon sévérité, traitement de l'infection et réévaluation du traitement de fond
- **Réactivation d'une Hépatite B** : prise concomitante d'une thérapie antivirale ciblée, monitoring de la virémie (par PCR) et des transaminases,
- **Infections cutanées banales** (fongiques bactériennes, infections virales non compliquées à herpes virus génitale ou oro-faciale) : traitement adapté sans interruption des DMARDs
- **Infections cutanées sévères** (varicelle, zona): traitement antiviral très rapidement à la dose préconisée chez les immunodéprimés, mise en suspend du traitement DMARD tant que l'infection persiste.

Connaître les modalités de surveillance d'un patient traité par traitement de fond biologique ou ciblé OIC-202-05-B

Les paramètres et la fréquence du suivi dépendent de la pathologie traitée, des comorbidités, ainsi que du type de traitement de fond.

Dans tous les cas, trois champs doivent être régulièrement évalués :

Efficacité du traitement

- signes d'activité de la maladie inflammatoire (signes cliniques, biologiques, d'imagerie selon les recommandations pour la pathologie concernée)
- concentration du biomédicament dans certains cas

Tolérance et effets secondaires

- Infections : prévention et dépistage régulier
- Néoplasies : prévention et dépistage régulier
- Complications cardiovasculaires
- Surveillance biologique (liste non exhaustive)

1. adaptée au biomédicament prescrit
2. hémogramme
3. créatininémie
4. transaminases
5. bilan lipidique (certains biomédicaments modifient le profil lipidique)
6. concentration des IgG sériques (dans le cas d'un traitement ciblant les lymphocytes B)

Compliance au traitement

Connaître les modalités de prescription du bilan précédent l'initiation d'un traitement ciblé OIC-202-06-B

Bilan de l'activité de la pathologie

Bilan des comorbidités et recueil des traitements associés

Bilan préthérapeutique, adapté au traitement mis en place et visant à rechercher des contre-indications. Ce bilan comprend en général

- La recherche d'infections actives ou latentes (foyer dentaire, tuberculose, infections virales notamment VHB, VHC, VIH, parasitaires...) par un interrogatoire, un examen clinique et des examens complémentaires (radiographie pulmonaire, sérologies VHB, VHC, VIH, test de relargage d'interféron (comme le QuantiFERON TB®, ou le T-spot®)
- La recherche de néoplasies actuelles ou récentes par un interrogatoire, un examen clinique et des examens complémentaires si besoin
- La recherche d'allergie par un interrogatoire
- Un bilan cardiovasculaire
- L'évaluation de la fonction rénale
- Un dosage des transaminases
- Un hémogramme
- Une électrophorèse des protides sériques
- Un bilan lipidique
- Dans certains cas, un test de grossesse

Connaître les situations (chirurgie, voyage grossesse) nécessitant un ajustement des traitements de fond biologique ou ciblé OIC-202-07-B

Ponctuellement, certaines situations peuvent nécessiter un ajustement transitoire (voyage, chirurgie, infection...)

Trois situations peuvent conduire à un ajustement pérenne de ces traitements :

Situation 1 : insuffisance d'efficacité

-persistance de signes cliniques, biologiques ou d'imagerie liés à une activité de la maladie inflammatoire après un délai suffisant depuis l'instauration du traitement de fond (délai variable selon le traitement) et une compliance satisfaisante

-réapparition de signes cliniques, biologiques ou d'imagerie liés à une activité de la maladie inflammatoire sous traitement

Dans ce contexte, la compliance au traitement doit être évaluée.

La mesure de la concentration sérique du médicament peut, dans certains cas, être réalisée.

Exemples d'ajustement : augmentation de posologie, rapprochement des prises (si perfusions ou injections sous-cutanées), association ou remplacement par un autre traitement de fond

Situation 2 : développement d'effets secondaires ou de contre-indications

-Apparition d'un ou plusieurs effets secondaires liés au traitement de fond

-Apparition d'une contre-indication au maintien du traitement de fond en cours (infection, insuffisance rénale ou hépatique selon le biomédicament, projet de grossesse...)

Exemples d'ajustement : diminution de posologie, espacement des prises, arrêt et remplacement par un autre traitement de fond

Situation 3 : Réponse complète et prolongée (selon les objectifs définis pour chaque patient et chaque pathologie)

: dans ce cas discussion d'un espacement voire arrêt de certains traitements

Exemples d'ajustement : diminution de posologie, espacement des prises, arrêt

Connaître les principes généraux de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) OIC-202-08-B

Les CSH expriment l'antigène CD34 (1 à 3 % des cellules de la moelle osseuse, MO). Les CSH utilisées en thérapie cellulaire sont présentes dans la MO, dans le sang de cordon et en très faible concentration dans le sang périphérique. Toutefois, en traitant les patients avec du G-CSF, associé ou non à une chimiothérapie, il est possible de mobiliser les CSH de la MO vers le sang périphérique ; c'est la source majeure utilisée actuellement pour réaliser les greffes autologues de CSH.

La greffe de CSH autologues (ou autogreffe) consiste à prélever les CSH d'un patient, à un moment où il est en rémission de sa maladie, et à les lui réinjecter après qu'il ait subi un conditionnement par chimiothérapie induisant une période d'aplasie : ce conditionnement a un double objectif : éradiquer d'éventuelles cellules malignes résiduelles, créer une aplasie qui permettra aux CSH injectées de recoloniser le système hématopoïétique. Durant la phase d'aplasie profonde, les patients sont exposés à des risques infectieux imposant un isolement important et une surveillance très étroite.

Les autogreffes sont principalement indiquées pour traiter des hémopathies malignes comme les lymphomes non hodgkiniens, la maladie de Hodgkin ou le myélome multiple, mais aussi pour des maladies auto-immunes sévères ou certaines tumeurs solides (cancer du sein, de l'ovaire ou des testicules).

les autogreffes de CSH ne sont pas des traitements curatifs d'une maladie, mais un support de reconstitution de l'hématopoïèse après des traitements intensifs par chimiothérapie.

Connaître les principes généraux de l'allogreffe de CSH OIC-202-09-B

Les CSH expriment l'antigène CD34 (1 à 3 % des cellules de la moelle osseuse, MO). Les CSH utilisées en thérapie cellulaire sont présentes dans la MO, dans le sang de cordon et en très faible concentration dans le sang périphérique. Toutefois, en traitant les donneurs avec du G-CSF, il est possible de mobiliser les CSH de la MO vers le sang périphérique; c'est la source majeure utilisée actuellement pour réaliser les greffes allogéniques de CSH.

L'allogreffe de CSH consiste à prélever les CSH d'un donneur apparenté ou non apparenté identifié au sein d'un fichier international de donneurs volontaires. Les CSH allogéniques sont injectées au patient (receveur) à un moment où celui-ci est dans une phase de rémission ou de non poussée de sa maladie. Pour réaliser des greffes de CSH allogéniques, la recherche d'une compatibilité dans le système HLA entre donneur et receveur est le plus souvent requise, bien que, grâce à de nouveaux conditionnements, il soit possible de réaliser des greffes de CSH semi-compatibles, dites haplo-identiques, à partir d'un donneur apparenté.

La greffe allogénique requiert au préalable un conditionnement du patient receveur consistant à induire par chimiothérapie et/ou radiothérapie une période d'aplasie profonde : ce conditionnement a pour objectif d'éradiquer d'éventuelles cellules malignes résiduelles, d'éviter que le rejet aiguë des CSH allogéniques par les lymphocytes du receveur, de recoloniser par homéostasie le système hématopoïétique défaillant du receveur. Durant la phase d'aplasie profonde, les patients sont exposés à des risques infectieux imposant un isolement important et une surveillance très étroite.

Les greffes de CSH allogéniques (allogreffes) sont indiquées dans le contexte de certaines hémopathies malignes (leucémies aiguës par exemple) et non malignes (aplasie médullaire, hémoglobinopathies) dans certains lymphomes plus agressifs ou des maladies de Hodgkin très avancées, plus rarement pour des maladies auto-immunes sévères.

Une des complications majeures de l'allogreffe, au-delà de l'infection, est la maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (*graft versus host disease*), due à l'allo-réactivation de lymphocytes T provenant du greffon contre les cellules de l'hôte, liée à la reconnaissance notamment d'alloantigènes mineurs. La GVHD est graduée de I à IV: les GVHD de grade I-II sont en général facilement contrôlables, les GVHD de grade III-IV peuvent être mortelles.