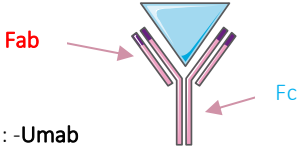
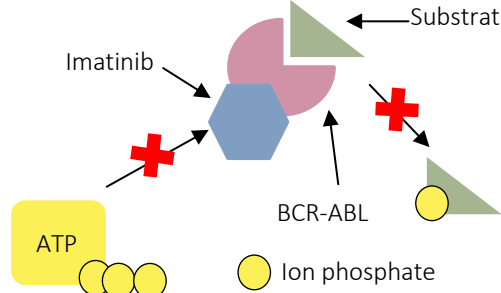


Item 202 - Biothérapies et thérapies ciblées

Connaître les bases cellulaires et moléculaires des cellules souches embryonnaires et adultes. Connaître les principes des thérapies cellulaires et géniques. Infections sous traitement de fond (DMARD) biologique ou ciblé.

A. Généralités :

<p>Définition A</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie ciblée = cible une molécule ou un processus tumoral précis, en épargnant les cellules normales (par opposition aux chimiothérapies) et donc potentiellement générateur de moins d'effets secondaires que la chimiothérapie. - On distingue 3 grandes catégories de thérapies ciblées utilisées en hématologie : <ul style="list-style-type: none"> × Inhibiteurs du protéasome × Anticorps monoclonaux × Inhibiteurs de kinases - Le blocage des fonctions des protéines impliquées dans l'oncogénèse va conduire à la mort de la cellule maligne. - Bénéfice attendu par rapport à la chimiothérapie : meilleure tolérance et plus grande efficacité - Limites : × Effet off target : manque parfois de spécificité vis-à-vis des cellules malignes (par exemple la protéine kinase) <ul style="list-style-type: none"> × Protéine ciblée peut être exprimée en dehors du tissu tumoral et donc sources d'effets indésirables 	
	<p style="text-align: center;">ANTICORPS MONOCLONAUX</p> <p style="text-align: center;">DEFINITION A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ce sont des protéines synthétisées en laboratoire - Elles sont toutes identiques - Elles sont dirigées contre un même épitope - Formés de 2 fragments : <ul style="list-style-type: none"> × Portion Fab = Fragment antigen-binding × Portion Fc = Fragment constante - Portion Fab = reconnaît un épitope spécifique - Portion Fc = recrute une cellule immunologique - Origine : <ul style="list-style-type: none"> × Murine : -Omab × Chimérique : -Ximab × Humanisée : -Zumab × Complètement humanisée : -Umab - Effet recherché et isotype de l'immunoglobuline : <ul style="list-style-type: none"> × Effet cytotoxique : IgG 1 × Pas d'effet cytotoxique, plutôt blocage : IgG 2, Ig G 4 	<p style="text-align: center;">INHIBITEURS DE KINASES</p> <p style="text-align: center;">DEFINITION A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ce sont des inhibiteurs enzymatiques - Ils se lient à une kinase et diminue son activité - Les kinases sont des enzymes du groupe des transférases - Elles catalysent les réactions de phosphorylation - La phosphorylation peut avoir plusieurs rôles différents : <ul style="list-style-type: none"> × ↗ ou ↘ de l'activité enzymatique × Changement de localisation cellulaire × Association avec d'autres protéines - Les kinases ont pour cible un substrat qui peut être : <ul style="list-style-type: none"> × Une protéine : on parle alors de protéine kinase × Un sucré : on parle alors de sucrose/glycogène kinase × Un lipide : on parle alors de lipide kinase × Une autre kinase : on parle alors de kinase kinase - Les protéines kinases sont les plus nombreuses (≈ 2000) - Elles possèdent 3 sites de phosphorylation potentiels : <ul style="list-style-type: none"> × Sérine : on parle alors de sérine kinase × Thréonine : on parle alors de thréonine kinase × Tyrosine : on parle alors de tyrosine kinase
<p>Physiopathologie A B</p>	<p style="text-align: center;">RITUXIMAB – Modèle thérapeutique B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab = IgG1 kappa chimérique (murine et humaine) - Epitepe contre lequel il est dirigé = CD20 - Cette immunoglobuline est exprimée par la plupart des LB - Les précurseurs B et les plasmocytes ne l'exprime pas - Il agit selon 4 mécanismes : <ol style="list-style-type: none"> 1. Lyse cellulaire médiée par le complément via la formation d'un complexe d'attaque membranaire (CDC) 2. Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) via l'engagement des cellules NK et/ou des macrophages par leur récepteurs aux IgG (Fc γR) 3. Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (ADPC) via l'engagement des macrophages ou des polynucléaires par leur récepteurs aux IgG (Fc γR) 4. Effet anti-tumoral direct pro-apoptotique de la cellule cible - Indications : <ul style="list-style-type: none"> × Lymphomes B exprimant le CD20 (indolents et agressifs) × Leucémie lymphoïde chronique - Administration : Voie IV - EI de la 1^{ère} injection : Fièvre, rash cutané, hypotension - Effets non reproduits lors des autres perfusions - Toxicité hématologique : modérée <ul style="list-style-type: none"> × Lymphopénie B × Hypogammaglobulinémie inconstante 	<p style="text-align: center;">IMATINIB – Modèle thérapeutique B</p> <p style="text-align: center;">A REVOLUTIONNE LA PRISE EN CHARGE DE LA LMC :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imatinib = Inhibiteur de tyrosine-kinase (ITK) - Cible = protéine de fusion BCR-ABL - Mécanisme d'action : Elle empêche la fixation de l'ATP sur l'enzyme BCR-ABL rendant impossible la phosphorylation de son substrat et ainsi bloque la signalisation oncogénique.  <ul style="list-style-type: none"> - Indications : Leucémie myéloïde chronique ++ - Administration : Voie ORALE - Survie globale de la LMC : excellente grâce à l'imatinib - Echappement thérapeutique possible - Effets indésirables : Communs aux ITK <ul style="list-style-type: none"> × Toxicité digestive, cutanée ou hématologique

B. Principales thérapies ciblées en hématologies

<u>DCI</u>	<u>CLASSE MEDICAMENTEUSE</u>	<u>CIBLE</u>	<u>INDICATION</u>
BORTEZOMIB	Inhibiteur du protéasome	Protéasome	MYELOME
CARFILZOMIB	Inhibiteur du protéasome	Protéasome	MYELOME
IXAZOMIB	Inhibiteur du protéasome	Protéasome	MYELOME
LENALIDOMIDE A	Immunomodulateur	Céréblon	MYELOME, lymphome
POMALIDOMIDE	Immunomodulateur	Céréblon	MYELOME
VENETOCLAX	Inhibiteur de BCL2	BCL2	Leucémie lymphoïde chronique
BRENTUXIMAB VEDOTIN	Anticorps monoclonal + agent cytotoxique	CD30	Lymphome de hodgkin, Lymphome T
POLATUZUMAB VEDOTIN	Anticorps monoclonal + agent cytotoxique	CD79	Lymphome
INOTUZUMAB OZOGAMYCINE	Anticorps monoclonal + agent cytotoxique	CD22	Leucémie aiguë lymphoblastique
GEMTUZUMAB OZOGAMYCINE	Anticorps monoclonal + agent cytotoxique	CD33	Leucémie aiguë myéloblastique
RITUXIMAB A	Anticorps monoclonal	CD20	Lymphome, leucémie lymphoïde chronique
OBINUTUZUMAB	Anticorps monoclonal	CD20	Lymphome
DARATUMUMAB	Anticorps monoclonal	CD20	MYELOME
IBRITUMOMAB TIUXETAN Y90	Anticorps monoclonal conjugué à une isotope	CD20	Lymphome
IMATINIB A	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
DASATINIB	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
PRONATINIB	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
NILOTINIB	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
BOSUTINIB	Inhibiteur de protéine kinase	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique
IBRUTINIB	Inhibiteur de protéine kinase	BTK	Leucémie lymphoïde chronique
IDELALISIB	Inhibiteur de LIPIDE kinase	Pi3 kinase	Leucémie lymphoïde chronique
5-AZACYTIDINE	Agent déméthylant	CH3 de l'ADN	Myélodysplasie
AXICABTAGENE CLILOLEUCEL	Lymphocytes T génétiquement modifiés (CAR-T)	CD19	Lymphome
TISAGEN LECLEUCEL	Lymphocytes T génétiquement modifiés (CAR-T)	CD19	Lymphome, Leucémie aiguë lymphoïde

C. Bases des cellules souches hématopoïétiques

1. Cellules souches hématopoïétiques :

<p>Définition B</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Une cellule souche doit posséder 2 propriétés : l'auto-renouvellement et la différenciation en cellule spécialisée – On distingue plusieurs types de cellules souches en fonction de leur capacité de différenciation : <ul style="list-style-type: none"> × Totipotente : Une seule cellule permet le développement d'un individu complet (ex : ovule fécondé) × Pluripotente : Cellule souche embryonnaire, elle peut se différencier en cellules d'un des trois feuilletts embryonnaires × Multipotente : Cellules ne pouvant donner qu'un seul paterne de cellules (ex : CSH ⇒ Cellules sanguines) × Unipotentes : Cellules ne pouvant donner qu'un seul type de cellules mais peuvent tout de même s'autorenouveler – Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont capables de s'autorenouveler et de se différencier en cellules sanguines – Les CSH sont dites « multipotentes » car peuvent donner les 3 lignées sanguines de l'hématopoïèse. – Elles ont pour fonction d'assurer le renouvellement des cellules lymphoïdes et myéloïdes tout au long de la vie. – Elles ne sont présentes qu'en très faible quantité dans l'organisme et sont « quiescentes » physiologiquement. – Leur « quiescence » les protège de l'accumulation de mutations génétiques lors de la réplication de l'ADN. – En cas de stress (hémorragie, chimiothérapie aplasante), elles sortent de leur état de quiescence et se multiplient. – Phénotypes des CSH : CD34+, CD38 -, absence des marqueurs des lignées myéloïde et lymphoïde.
<p>Niche B hématopoïétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les CSH sont localisées dans la moelle osseuse au sein d'une niche où elles interagissent avec leur micro-environnement. – Ces interactions se font par le biais de molécules d'adhésions comme les intégrines, cadhérines ou cyto/chimiokines. – La chimiokine CXCL12 (récepteur CXCR4 à la surface des CSH) joue un rôle majeur dans le maintien au sein de la niche.
<p>Mobilisation B</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Les CSH peuvent transiter de manière physiologique en faible nombre de la moelle osseuse vers la circulation sanguine. – Cette capacité de migration est appelée le « homing » et fait appel à des facteurs de croissance granulocytaire (G-CSF). – Le G-CSF est parfois associé à un inhibiteur spécifique du CXCR4 (= Plerixafor) empêchant la fixation de CXCL12 ce qui favorise la libération des progéniteurs et des cellules souches de leur niche médullaire. – Cette mobilisation peut se faire en dehors de toute situation de stress ou en sortie d'aplasie post-chimiothérapie.

2. Hématopoïèse : A

