

BIOETHERAPIES ET SUIVI DES BIOETHERAPIES

I. Introduction

Indications des biothérapies

Maladies auto-immunes, maladies auto-inflammatoires

Oncologie

Transplantation

Autres : intoxications médicamenteuses, micro-angiopathies thrombotiques

Les maladies auto-immunes et inflammatoires sont un enjeu de santé publique.

DID, thyroïdite, SEP, myasthénie, psoriasis, PR, thrombopénie, lupus, vascularite, sclérodermie, dermatoses bulleuses, maladies inflammatoires intestinales... Il s'agit de maladies chroniques touchant les sujets jeunes.

3^{ème} poste de dépenses de la sécurité sociale. Considérées comme des ALD

Les maladies du SI ont des mécanismes, des cibles et des antigènes partagés, communs

Les outils classiques utilisés pour les traiter sont les corticoïdes, immunosuppresseurs (antimétabolites, alkylants), inhibiteurs des calcineurines, inhibiteurs de mTOR, immunoglobulines, etc...

On parle d'immuno-intervention non spécifique car on touche toutes les cellules de l'organisme

Ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables. 1^{er} effet indésirable de ces TTT : les **infections**. On favorise peut-être également l'émergence de K.

Aussi, certains malades ne répondent pas à ces traitements.

On cherche donc à améliorer les TTT actuels : **objectif immunothérapie ciblée**, le but étant d'augmenter l'efficacité des TTT, de cibler la maladie auto-immune tout en évitant les infections. On cherche également une réversibilité du jour au lendemain.

Thérapies du K : inhibition du contrôle immunitaire

Restauration de la réponse anti-tumorale

Les immunothérapies ciblées

Biomédicaments	Non biomédicaments
Ac monoclonaux thérapeutiques Protéines de fusion Peptides et protéines divers	Inhibiteurs de kinases

II. Les biomédicaments = « biologics »

Grosses molécules complexes produites par des organismes vivants (introduction d'un gène humain dans un génome étranger. Tissus ou organismes génétiquement modifiés, utilisation du génie génétique).

Complexité des processus de contrôle : risque de contamination par des virus et des prions. Besoin de contrôle interne et de régularité de l'activité biologique. *Si un sucre ne va pas bien alors le biomédicament ne sera pas bon : ce qui sort de la ligne de production doit être sans cesse vérifié en qualité.*

Héparines, insuline, certains vaccins, érythropoïétines, cytokines, Ac monoclonaux, protéines de fusion

Les biomédicaments sont à distinguer des médicaments chimiques ou extraits du vivant.

Ils sont souvent fragiles, ont une mauvaise diffusion/biodisponibilité.

Ils sont les plus souvent extracellulaires, ils passent difficilement la barrière intestinale et la BHE.

Ils sont biodégradable PO donc toujours administré en parentéral.

Leur demi vie peut être courte ou longue.

Existence d'un passage transplacentaire, facilité par l'existence d'un fragment Fc

III. Anticorps monoclonaux thérapeutiques (AMT)

1. Recherche et avancées scientifiques

Prix Nobel 1984 : Si on veut faire un Ac anti-CD4 : on injecte la molécule CD4 à une souris. Celle-ci va alors produire des LB anti-CD4, qu'on va retrouver dans la rate. Certains LB de souris vont reconnaître le CD4 humain. Les chercheurs ont fusionné les LB des souris avec des LB cancéreux de myélome (se reproduisent à l'infini) : on se retrouve avec un plasmocyte immortel qui fabrique un Ac de souris de façon infinie. 1% ou 1 pour 1000 aura peut-être la spécificité qui nous intéresse (Ac de souris anti CD4 humain). Il faut donc screener les cellules. Une fois qu'on l'a : on le fait produire en grande quantité.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques sont des immunoglobulines G complètes ou fragmentées.

Rappel de la structure d'une Ig

Protéine en forme de Y avec deux parties qui se lient à l'Ag (FAB), une région charnière qui permet l'orientation de ces deux têtes, et une région Fc.

2 chaînes lourdes + 2 chaînes légères avec des liaisons intra et inter chaînes par des ponts S-S

Le site de fixation de l'Ag est appelé paratope. Il est fait de 6 régions hypervariables, appelés CDR (CDR3 étant celui qui apporte le plus de spécificité à l'Ag)

La région cristallisable (Fc) permet l'interaction avec le FcG et reconnaît le complément. Permet également l'interaction avec le FcR néonatal. Celui-ci est localisé à la surface des cellules endothéliales et dans le placenta. Il reconnaît l'Ig, l'endocyte pour le protéger de la dégradation lysosomale, la fait traverser le placenta et l'apporte au bébé.

Utilisation d'Ac de souris pour soigner une maladie humaine : rejet par le système immunitaire + créations de complexes à l'origine de maladies.

Clonage de région variable murine dans des régions constantes humaines dans un 1^{er} temps puis plus tard : clonage de région hypervariable (CDR) murine dans région variable humaine.

Top du top : avoir des Ac humains

Réaction immune anti monoclonale anti-bodies

Ac humains contre Ac murin -> Ac humains contre Ac chimériques -> Ac humains contre Ac humanisés.

Réponse immune de moins en moins importante, réponse plus durable, moins de perte d'efficacité thérapeutique, diminution de l'élimination.

Le graal : travailler avec des Ac anticorps entièrement humain

- Travailler avec des virus de bactéries (bactériophages). Ceux-ci expriment des molécules à leur surface. On peut se débrouiller pour avoir une expression aléatoire d'une séquence peptidique sur ces molécules, on génère une banque de CDR3 et on réalise un criblage. On sélectionne le phage qui va se coller à la séquence de notre protéine d'intérêt puis on l'amplifie. Lorsqu'on a notre séquence on la clone dans un Ac humain.
- Utilisation d'une souris qui possède un locus d'Ig humaine. On l'immunise et elle produit des Ac humains.
- Utilisation de sang humain, prélèvement des LB mémoires et immortalisation de ces derniers. La spécificité antigénique n'est pas dirigée. Faisable pour les Ac infectieux mais pas tellement pour les Ac endogènes.

2. Modes d'action

- Capture de l'Ag cible par l'AMT et neutralisation afin de l'empêcher de fonctionner
- Inhibition ou activation de la cellule par l'AMT
- Internalisation de l'AMT à l'intérieur de la cellule (qui peut d'ailleurs y libérer un médicament)
- Déclenchement de l'apoptose
- Effet indirect par activation du complément : L'AMT se colle sur la cellule, active le complément, et la détruit.
- Activation d'une cellule effectrice (NK, ADCC, macrophage) par reconnaissance du complexe AMT-cellule cible.

La $\frac{1}{2}$ vie de l'Ac dépend notamment d'une voie qui passe par le Fc R néonatal. Quand l'Ac est capté par ce R, le complexe est endocyté et protégé. Si pas de FC R néonatal : destruction de l'Ac et donc $\frac{1}{2}$ vie très courte.

Quels isotypes utilise-t-on ?

Ig3 : région charnière fragile

IgG2 : fixe mal le complément et FcR

IgG4 : ne fixe pas le complément

→ Utilisation d'IgG1

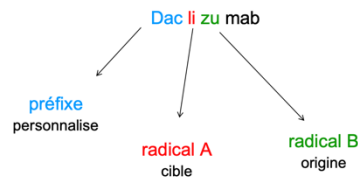
3. Nomenclature

(m)omab : souris

Xi(m)ab : chimère

Zu(m)ab : humanisé

(m)umab : 100% humain



Exemple :

Dac -> nom propre de la molécule

li -> immunomodulateurs

Zu -> Ac humanisé

Alternatives : utiliser des « bouts » d'Ac (par exemple injecter uniquement le FaB)

Dimères, trimères, tétramères possibles = scaffold anticorps

4. Single domain antibodies

Les Ac de chameau et les Ac de requin ont des régions variables toutes petites qui ne comprennent qu'une seule chaîne : plus facile à produire et diffusent bcp plus.

Les Ac utilisés pour traiter les néphropathies angiopathiques sont des Ac de chameaux

Intérêt : peuvent être exprimés dans des cellules eucaryotes ou procaryotes

Qualité constante sans variations d'un lot à l'autre

Il s'agit des plus petites fonctions Ac connues

Peut reconnaître des endroits non visibles par les Ac conventionnels

Soluble, diffuse, traverse la BHE

5. Modulation des mécanismes effecteurs

La fonction effectrice ADCC est dépendante des sucres présents sur le Fc. On peut modifier ces sucres (diminuer la glycosylation, augmenter la galactosylation) et ainsi diminuer ou augmenter le CDC, l'ADCC, etc

Top du top : bispécificité (un bras reconnaît une molécule et un autre bras reconnaît une autre molécule)

Ainsi, si molécule est définie par deux CD qui sont présents individuellement sur d'autres cellules), l'Ac bispécifique pourra la reconnaître elle et seulement elle

6. Pharmacologie

Absorption par voies IV, SC, IM

Volume de distribution modeste car très hydrophile

½ vie d'environ 21 jours

L'élimination ne se fait pas par les reins ni par le foie

Catabolisme protéique, augmenté lorsqu'il existe des Ac anti-Mab

Pénétration dans la cellule endothéliale vasculaire par pinocytose (endocytose passive), protection du pH acide des lysosomes par le FcRn, réexportation extracellulaire

Internalisation du complexe immunitaire Ac-cible à la surface de la cellule (lysosome) : dégradation

7. Effets indésirables des biothérapies

Risques liés à l'administration

Syndrome de libération cytokinique (réaction non allergique)

Liée à la libération de cytokines avec un probable rôle du complément

Degrés divers (fièvre, frissons, céphalées, nausées, prurit, urticaire, dyspnée, bronchospasme, hypotension)

Effets d'intensité modérée, parfois sévère

Souvent liés à la vitesse de perfusion

Afin de prévenir ce type de syndrome, on privilégie une augmentation progressive de la dose, une prémédication, perfusion lente et une surveillance

Hypersensibilité (réaction immuno-allergique)

Lié à l'immunogénécité du biomédicament

Immédiate : anaphylaxie dépendante d'IgE (par dégranulation mastocytaire)

Retardée : IgG (pouvant aller jusqu'à la maladie sérique) ou T médiée

Immunodépression (action pharmacologique attendue !)

Variable selon la cible

Risque infectieux :

- Toute infection
- Virus (zona, VHB **rituximab ofatumumab**, JC virus **natalizumab rituximab**)
- Bactérie (tuberculose **anti TNFalpha**)
- Infections opportunistes (pneumocystose)

Neutropénies (**rituximab, anakinra**)

Cancer ?

On sait que les Ac anti-TNF favorise les K cutanés (basocellulaires, spinocellulaires, voire mélanomes)

Autre :

- Réactivité croisée ou expression tissulaire non souhaitée de l'Ag cible (plaquette, cœur, peau). L'effet indésirable induit se produit dans un tissu dans lequel on ne s'y attendait pas.
- Effets paradoxaux (granulomatose, arthrite, uvéite). **Ac anti-TNF utilisé pour traiter le psoriasis, et peut également être utilisé dans d'autres maladies. Dans cette deuxième situation, le patient peut développer un psoriasis. On ne comprend pas du tout comment cela est possible.**
- Non-immunologique

8. Traitement des cancers

Traitement des cancers : inhibition de l'immune check point. Rôle : bloquer des systèmes bloquants ou activer des systèmes activant.

Ces traitements sont en explosion sur le plan de leur utilisation pratique. Peuvent être utilisés en deuxième ou troisième ligne ou en adjuvant

Induction d'auto-immunité inflammatoire (effet le plus fréquent). Le CD8 tue la tumeur met s'active trop et donne des effets dans différents organes. On parle d'effets indésirables d'origine immunologique

Touche par ordre de fréquence : peau > intestin > foie > endocrino > neuro centrale et périphérique > poumons > articulations > myocarde > muscles > sang > œil > rein

1 seul Ac : 10%

Combinaison de deux Ac : 50% d'inflammation et d'infiltration tissulaire

IV. Protéines de fusion – immunoadhésine

Protéines recombinantes associant une partie moléculaire (ayant des capacités de liaison à une cible, **ex un récepteur de cytokine**) et une partie Fc d'une IgG

Le Fab est remplacé par un récepteur humain spécifique : création d'une molécule soluble

V. Autres protéines et peptides

Anakinra

Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1

« kin » pour cytokine

« ra » pour récepteur antagoniste

L'IL1 se lie à l'intérieur du récepteur et déclenche le signal.

La molécule Anakinra vient prendre la place de l'IL1 et bloquer le signal

Utilisé au départ pour traiter la PR, la goutte, la péricardite

VI. Surveillance et bilan pré-traitement

Rituximab : NFS, taux de LB en circulation (puisque le rôle est de dépléter les LB), taux d'Ac en circulation

Anti-VEGF : TA, protéinurie

Anti-TNFalpha : dosage Mab et Ac anti-Mab

VII. Biosimilaires

Biosimilaires : molécule disposant de la même composition qualitative et quantitative en substance active et de la même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence

Étant des molécules complexes, des variabilités de la matière première et du procédé de fabrication sont possibles : des détails dans la matière première, dans le processus de synthèse, dans la sélection, dans l'extraction, dans la purification et dans la manufacture peuvent affecter la nature précise du produit final

Les biosimilaires doivent prouver leur similarité : « comparability exercise ». Les structure et propriétés doivent être similaires

Une équivalence pharmacocinétique, pharmacodynamique et toxicologique est attendue.

On ne doit pas retrouver de différence cliniquement significative dans un essai clinique comparé. Démonstration de non-infériorité

Font l'objet de programme de surveillance en pharmacovigilance : réelle équivalence/tolérance ?

VIII. Conclusion

Les biothérapies ciblent toutes les cellules, toutes les phases de la réponse immunitaire.

Un Mab peut être utilisé dans différentes maladies

Actuellement : explosion des biotechnologies

Interrogations sur la tolérance

Coût important