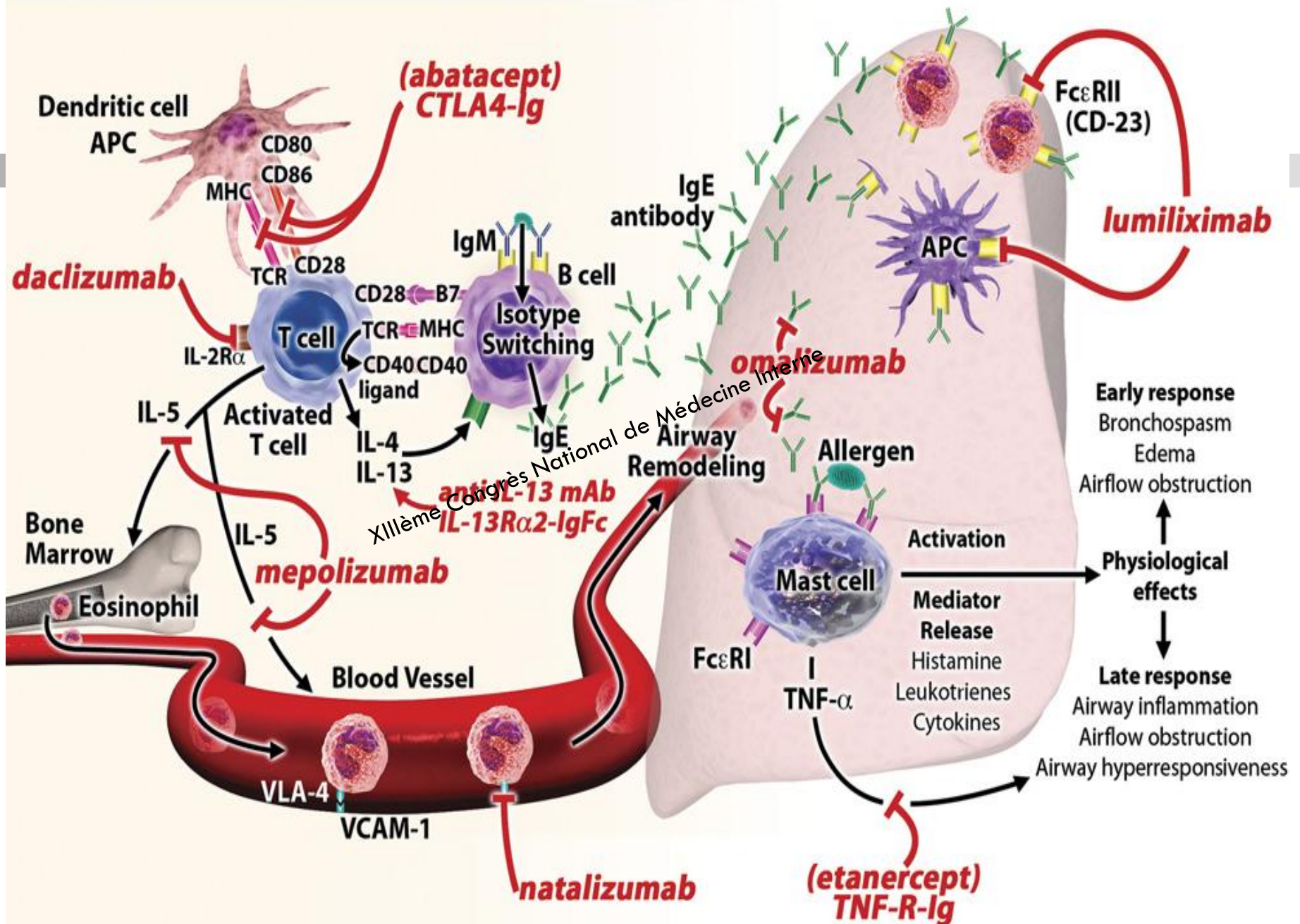




DÉFINITION ET CONCEPT DE LA BIOTHÉRAPIE

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Hamzaoui A, Mahjoub S
CHU Fattouma Bourguiba- Monastir



Définition de la biothérapie

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

BIOThERAPIE



Des médicaments que seule la vie
est capable de fabriquer

XIII^e Congrès National de Médecine Interne

Introduction

- La biothérapie: Utilisation de molécules, de cellules, voire de tissus à des fins thérapeutiques
- Utilisation de connaissances nouvelles touchant à différents domaines de la biologie et s'appuyant sur une expertise moléculaire et cellulaire sophistiquée
- Ce concept était utilisé dès le XIX^{ème} siècle et les biothérapies modernes sont apparues à partir des années 1970

Biothérapies

Vaccination

Sérothérapie

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Immunothérapie et Ac monoclonaux

Immunothérapie cellulaire adoptive/ active

.....

Historique





Wassermann, Ehrlich, im Kaiserlichen Institut für Medizinische Forschung

- Préhistoire des traitements (Irradiation hémicorporelle et drainage du canal thoracique)
- Les corticoïdes (1949)
- Les premiers immunosuppresseurs (Chlorambucil, cyclophosphamide...)
- Epuration plasmatique
- Les “nouveaux” immunosuppresseurs (Ciclosporine, acide mycophénolique...)

Vaccination

□ Edward Jenner et Louis Pasteur

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

□ Premiers biothérapeutes modernes

Sérothérapie

- Paul Ehrlich+Emil Von Behring
- 1^{ère} immunothérapie ciblée passive: Transfert d'Ac neutralisants dirigés contre des toxines

XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Les premières immunothérapies « modernes »

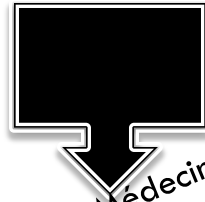
1. Les thérapeutiques anti-rejet avec les sérums anti-lymphocytaires
2. Les anticorps monoclonaux anti-lymphocytaires anti-CD3
3. Les inhibiteurs des lymphocytes T (Ciclosporine, acide mycophénolique, tacrolimus)

XIII^e Congrès National de Médecine Interne

Deux révolutions technologiques ont appuyées l'apparition de la biothérapie moderne

1. Le clonage et la synthèse artificielle acide désoxyribonucléique (ADN): *Insuline*
2. La génération d'Ac monoclonaux de spécificité bien définie à l'aide des techniques d'hybridomes développée par Kohler et Milstein
3. Développement de la thérapie cellulaire

1982



XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Premier cas de rémission complète chez un patient
avec lymphome B traité par des anticorps
monoclonaux

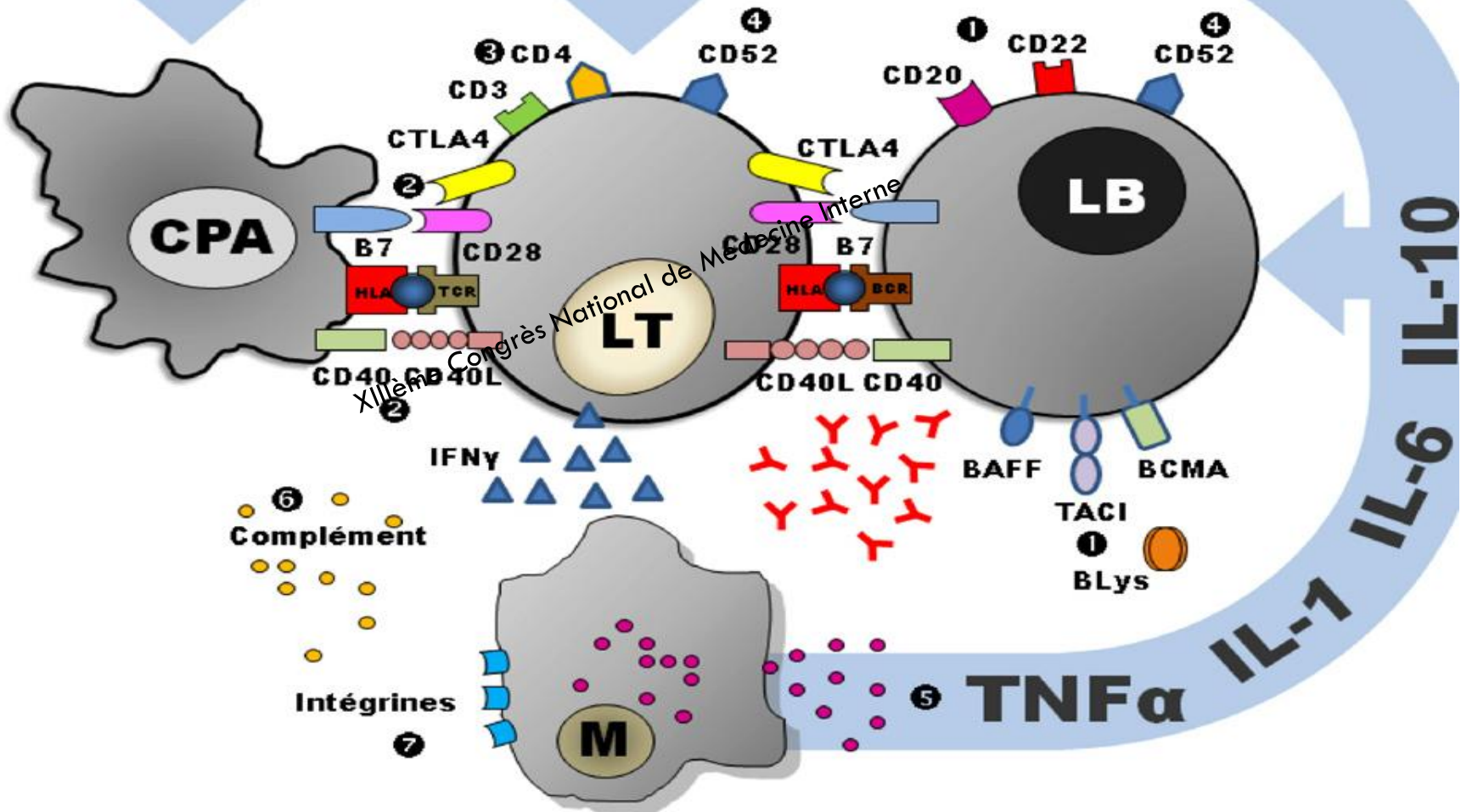
Les cibles de la biothérapie

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

- Le lymphocytes B
- Le lymphocytes T
- Les lymphocytes T et B
- Les molécules de co-stimulation
- Le réseau cytokinique
- Le système de complément
- Les Chémokines, les intégrines ou leurs récepteurs

XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Cytokines



Concepts et objectifs de la biothérapie

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

2 concepts!!!

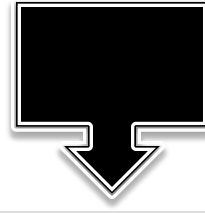
- Avoir la capacité de créer des outils « biologiques » en particulier des Ac monoclonaux ou des protéines de fusion

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

- Savoir identifier une cible thérapeutique très spécifique pour agir au « cœur » de la maladie

Les objectifs

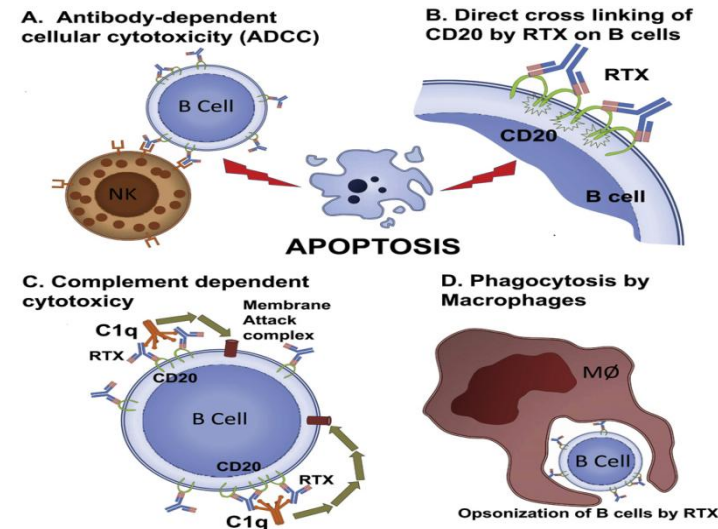
viiième Congrès National de Médecine

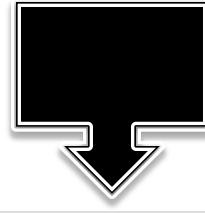


- Bloquer une cytokine pro-inflammatoire (Anti-TNF: Infilimab®, Anti-Il1: Anakinra®)

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

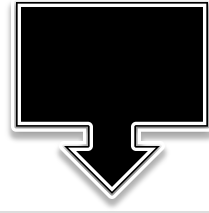
- Utiliser un inhibiteur capable de neutraliser une cellule (Anti CD-20: Rituximab®)





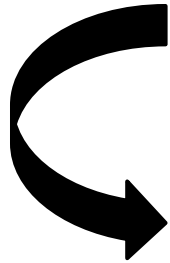
- Neutraliser l'activité d'une cellule en limitant ses capacités de coopération (Abatacept: Orenzia®)
- Utiliser une protéine recombinante ayant des propriétés anti-inflammatoires et/ou immunomodulatrices (Il 10)

XIIIème Congrès National de Médecine Interne



- Bloquer un mécanisme important de l'inflammation comme le recrutement des cellules pro-inflammatoires (Inhibiteurs des Chémokines et des intégrines): Natalizumab: *Tysabri*®
- Favoriser un mécanisme régulateur comme l'apoptose pour éliminer les cellules lymphocytaires auto réactives

XIIIème Congrès National de Médecine Interne



Médecine Interne

Différentes approches

□ Différentes approches:

1. *Thérapies tissulaires*
2. *Thérapies géniques*
3. *Thérapies cellulaires*
4. *Thérapies immunologiques*

11^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Nomenclature de la biothérapie

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Construction d'Ac chimériques constitués des domaines variables (VH et VL) de souris, le reste de la molécule étant d'origine humaine (la plupart du temps une région Fc d'IgG1 humaine et la région Ck humaine)

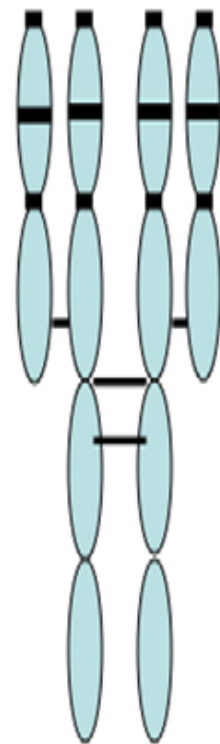
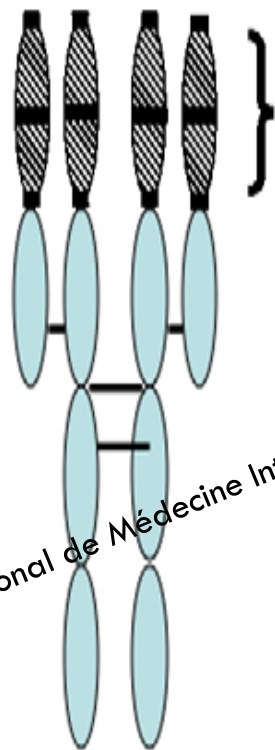
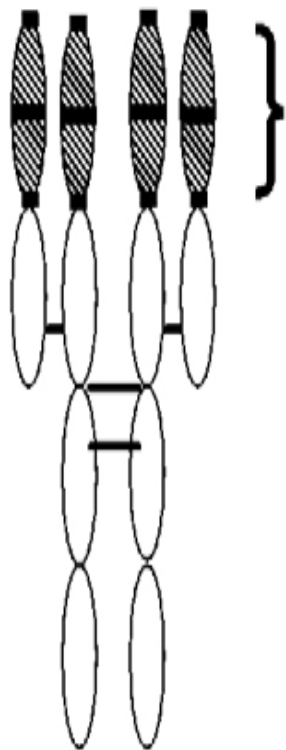
Construction d'Ac « humanisés » par

1. Greffe des régions hypervariables d'un AcM de souris (régions directement impliquées dans le site de fixation à la molécule cible) sur des régions charpentes (Frameworks, FR) VH et VL humaines (CDR grafting)
2. Donner un « profil » humain à un domaine variable de souris en changeant certains acides aminés des régions charpentes (resurfacing)

Construction de banques combinatoires de domaines VH et VL humains, exprimés à la surface de bactériophages sous forme de fragments d'anticorps [Fab et single chain Fv (scFv)](phage display)

Obtention de souris “humanisées” dont le génome contient une grande partie des gènes codant les VH et VL humaines

XIX^{ème} Congrès National de Médecine Interne



XIIIème Congrès National de Médecine Interne

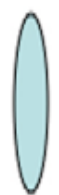
AcM de souris

AcM chimérique

AcM humanisé



Domaine V de souris



Domaine V humain



CDRs de souris

Ac monoclonaux (ab)

Chimériques (xi)

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Humanisés (100%)
(mu)

Humanisés (95%) (zu)

Ac monoclonaux

□ La dernière syllabe de la DCI de l'Ac: **mab** =
monoclonal antibody

□ L'avant dernière syllabe: **Origine de Ac monoclonal**

u = human

a = rat

o = mouse

e = hamster

i = primate

xi = Ac chimérique

zu = humanisé

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

□ L'antépénultième syllabe se réfère à la maladie ou au système ciblé par l'anticorps

« vir » pour viral

« bac » pour bactérien

« lim » pour le système immunitaire

« les » pour des lésions infectieuses

« cir » pour le système cardiovasculaire

□ Cancer: Organe cible

□ Lymphome et autres tumeurs: tum

- La première syllabe: Nom unique
- Exemple: Rituximab

Ri: Nom propre molécule

Tu: Autres tumeurs

Xi: Chimérique

Mab: Monoclonal

XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Protéines de fusion

- Les protéines de fusion sont identifiées par le suffixe « cept »

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Avantages et inconvénients

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Avantages

- Ne sont pas des molécules chimiques
- Absence d'interférence avec d'autres médicaments
- Absence de modifications hépatiques ou rénales
- Efficacité+++

XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Inconvénients

- Demi-vie longue
- Dosage complexe
- Apparition Anticorps
- Risque infectieux
- Cout élevé

XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne



Medicine Interne

Rôle central de l'immunité innée!!

De la révolution à l'évolution

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Nom	Type	Date	Isotype	Cible	Indication
Muromonab (Orthoclone OKT3®)	Souris	1986	IgG2a	CD3	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
Abciximab (Reopro®)	Chimérique	1994	Fab	GPIIb/IIIa	Prévention des thrombus post-chirurgicaux
Capromab pendetide	Souris	1996	Fab	Prostate Ag	Imagerie (cancer prostate)
Daclizumab (Zenapax®)	Humanisé	1997	IgG1	CD25	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
Rituximab (Mabthera®)	Chimérique	1997	IgG1	CD20	LNH*, Arthrite rhumatoïde
Basiliximab (Simulect®)	Chimérique	1998	IgG1	CD25	Prévention de rejets aigus d'allogreffes
Palivizumab (Synagis®)	Humanisé			RSV**	Infection à RSV
Trastuzumab (Herceptin®)					Cancer du sein métastatique
Infliximab (Remicade®)					Arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn
Gemtuzumab-ozogamicin (Mylotarg)					Leucémie myéloïde aiguë
Alemtuzumab (Mabcampath®)					Leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B)
Adalimumab (Humira®)					Arthrite rhumatoïde
⁹⁰Y-ibritumomab tiuxétan (Zevalin)					
Omalizumab (Xolair®)					Asthme allergique
Efalizumab (Raptiva®)					Psoriasis
¹³¹I-Tositumomab					LNH*
Cétuximab (Erbix®)	Chimérique		IgG1	EGF-R	Cancer colorectal Méta.
Bevacizumab (Avastin®)	Humain	2004	IgG1	VEGF	Cancer colorectal
Natalizumab (Tysabri®)	Humanisé	2004	IgG4	α4	Sclérose en plaques
Zanolimumab ***	Humain	2005	IgG1	CD4	Lymphome cutané T
Ofatumumab ***	Humain	2005	IgG1	CD20	LNH*, LLC-B
Ranibizumab (Lucentis®)	Humanisé	2006	Fab'	VEGF	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
Panitumumab (Panitumumab®, Vectibix®)	Humain	2006	IgG2	EGF-R	Cancer colorectal
Eculizumab (Soliris®)	Humanisé	2007	IgG1	C5	HPN****

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Et ça continue!!!

Service de Médecine Interne

Champ d'utilisation VASTE

- Les perspectives sont immenses... Reste à définir les bonnes indications et les stratégies thérapeutiques les plus pertinentes
- La tolérance au long et très long cours de ces nouvelles molécules
- La meilleure biothérapie?

11ème Congrès National de Médecine Interne

Savoir!!!!

- Identifier les bonnes indications
- Quand et comment prescrire?
- Reconnaître les contre indications
- Comment surveiller?
- Combinaisons???

XII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

Et l'avenir.....

Modulation immunité innée

Immunothérapie cellulaire

XIIIème Congrès National de Médecine Interne

Ac aux activités fonctionnelles optimisées

1. « Step-down »: Immunothérapie précoce, puis décroissance après rémission
2. Utilisation simultanée ou séquentielle des biothérapies semble offrir des perspectives pleines d'avenir

1. **Nouvelles cibles**
2. **Nouveaux outils**
3. **Nouvelles indications**
4. **Evaluation**
5. **S'adopter à la maladie et au patient**

74^{ème} Congrès National de Médecine Interne



XIII^{ème} Congrès National de Médecine Interne

L'ESPOIR A CHANGÉ DE CAMP

Benji