

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THÉRAPIES CIBLÉES ET CANCERS : ANTICORPS MONOCLONAUX

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

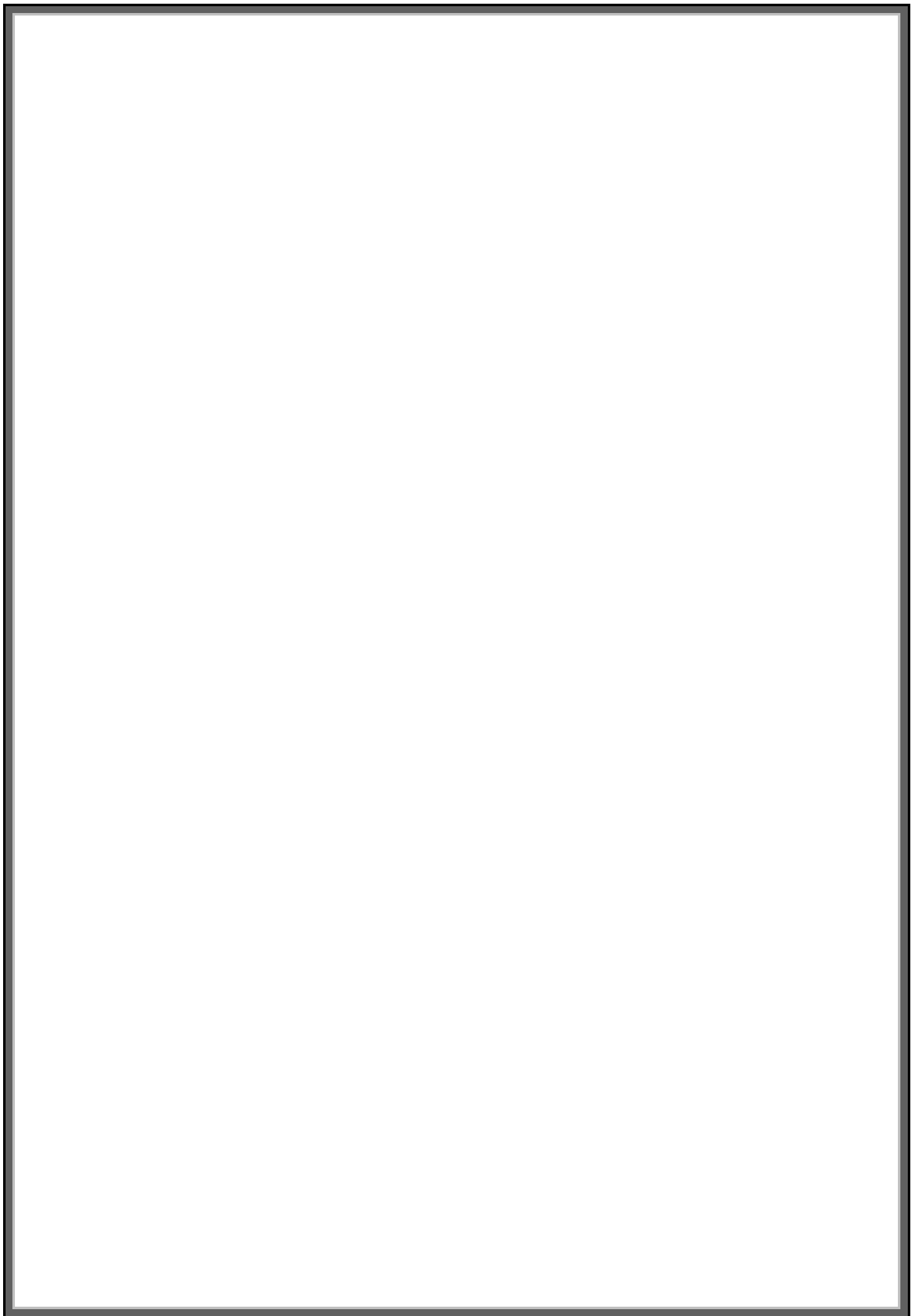
Session : Juillet 2018

Présentée par :

- **RADJEF Ali**
- **HAMZAOUI Fatma**

Devant le jury :

- **Président de jury : Dr MEZAOUR Yacine Pharmacien Hospitalo-Universitaire à l'EHS Pierre et Marie Curie d'Alger**
- **Examineur 1 : Dr BENGHEZAL Islem Maitre-Assistant en Biophysique USDB**
- **Examineur 2 : Dr KHADER Nadia Maitre-Assistante en Biophysique USDB**
- **Promotrice : Dr REGGABI Feriel Maitre-Assistante en Biophysique USDB**



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



THÉRAPIES CIBLÉES ET CANCERS : ANTICORPS MONOCLONAUX

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juillet 2018

Présentée par :

- **RADJEF Ali**
- **HAMZAOUI Fatma**

Devant le jury :

- **Président de jury : Dr MEZAOUR Yacine Pharmacien Hospitalo-Universitaire à l'EHS Pierre et Marie Curie d'Alger**
- **Examineur 1 : Dr BENGHEZAL Islem Maitre-Assistant en Biophysique USDB**
- **Examineur 2 : Dr KHADER Nadia Maitre-Assistante en Biophysique USDB**
- **Promotrice : Dr REGGABI Feriel Maitre-Assistante en Biophysique USDB**

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant et miséricordieux de nous avoir donné le courage de poursuivre nos études, ainsi qu'à nos chers parents qui se sont sacrifiés pour notre réussite.

Un mutuel merci de chacun de nous à l'autre s'impose. Pour l'amour du savoir et pour l'excellence qu'on s'est partagé, pour la confiance et le respect.

*Nous tenons à adresser nos sincères remerciements avec un grand respect à notre promotrice **Dr REGGABI** pour ses précieux conseils, ses encouragements et surtout sa bonté et son soutien favorable pour l'aboutissement de ce travail.*

*A **Dr MEZAOUR**, pour tous ses judicieux conseils, son aide, nous lui sommes énormément reconnaissant.*

Nos remerciements s'étendent également à tous nos professeurs qui ont contribué à la formation et l'encadrement dont nous avons bénéficié tout au long de notre cursus en pharmacie.

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Dr BENGHEZAL**, **Dr KHADER** et **Dr MEZAOUR** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

Enfin, nous remercions les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Fatma

*Au nom de dieu le clément et le miséricordieux louange à Allah
le tout puissant*

*Je dédie ce travail en signe de respect, reconnaissance et de
remerciement :*

A mes chers parents ;

*Infatigables, combattants qui m'ont toujours poussé vers
l'excellence. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je
serai demain grâce à vos sacrifices, amour, soutien et prières.
Qu'Allah le tout puissant vous donne santé, bonheur et longue vie
à fin que je puisse vous combler à mon tour.*

A tous les membres de ma famille ;

*A la mémoire de ma tante Fatma qui a combattu son cancer
avec grand courage et volonté, toujours dans nos esprits... Que
dieu t'accorde son vaste paradis.*

*A ma tendre yemma et mes adorables oncles Razik et Brahim et
Rabah et à ma tante Fatiha "la sagesse"...Merci d'être toujours
là pour moi, que dieu vous accorde paix, santé et tout le bonheur
que vous méritez.*

*A mes chers frères Ali ma force, Hamid et Hamza et ma
chouchou sœur Zineb*

*A mon binôme Ali autant de phrases aussi expressives soient-
elles ne peut témoigner de votre soutien moral et encouragement*

Un grand respect à vous.

*A mes très chères amies et collègues les docteurs en pharmacie et
à ma très chère amie Meriam.*

A mon adorable chère promotrice et mes enseignants

A tous les malade cancéreux, combattant pour la vie

Je dédie ce travail

Dédicaces

M

J'ai l'immense plaisir de dédier ce modeste travail à :

A ma chère mère,

A mon cher Père,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs. Je vous remercie d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

A mes deux petites sœurs Nawel et Narimene,

Pour leur soutien et pour tous les bons moments passés, présents et à venir. Je serai toujours là pour vous.

A mes très chers grands parents,

Puisse le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

A mon aimable binôme Fatma,

Pour son amour cordial et son appui moral. C'est la bonté elle-même, c'est l'amitié au vrai sens du mot. Que dieu t'offre le paradis, tu resteras éternellement gravée dans ma mémoire.

A mon meilleur ami Chawki et à tous mes collègues de promo,

Qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce mémoire.

A toute ma famille,

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : Cancer	3
I.1. Définition.....	3
I.2. Types de cancers.....	3
I.3. Classification du cancer.....	4
I.3.1. Grade.....	5
I.3.2. Stade	5
I.3.3. Marqueurs pronostics.....	6
I.4. Cancérogenèse	6
I.4.1. Tissu tumorale	6
I.4.2. Origine de malignité des cellules.....	7
I.4.3. Conséquence de perturbation génétique	7
I.4.3.1. Le potentiel de réplication illimité.....	7
I.4.3.2. L'autosuffisance en facteur de croissance	8
I.4.3.3. L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs	8
I.4.3.4. L'évasion à la mort cellulaire	8
I.4.3.5. L'induction de l'angiogenèse.....	8
I.4.3.6. Le potentiel métastatique et l'invasion tissulaire	8
I.4.3.7. La reprogrammation du métabolisme énergétique	9
I.4.3.8. L'induction de l'inflammation	9
I.4.3.9. L'évasion à la réponse immune antitumorale.....	9
I.4.3.10. Insensibilités génomiques et mutations	9
I.4.4. Rôle du système immunitaire dans l'évolution des tumeurs	10
I.4.4.1. L'immunosurveillance et l'immunoédition	10
I.4.4.1.1. Elimination.....	10
I.4.4.1.2. Equilibre	11
I.4.4.1.3. Evasion	12
I.4.4.1.3.1. Perte de la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire	12

I.4.4.1.3.2. Résistance aux signaux de mort	12
I.4.4.1.3.3. Induction de l’anergie des cellule T activées.....	13
I.4.4.1.3.4. Recrutement de cellules immunitaires immunosuppressives	13
Références bibliographiques : Chapitre I : Cancer	
Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutique	14
II.1. L’immunothérapie antitumorale	14
II.1.1. Définition.....	14
II.1.1.1. Immunothérapie active.....	14
II.1.1.2. Immunothérapie passive.....	14
II.2. Les anticorps.....	15
II.2.1. Définition.....	15
II.2.2. Structure.....	15
II.2.3. Classes des anticorps	17
II.2.4. Activités des anticorps	20
II.2.4.1. Fonction de reconnaissance	20
II.2.4.2. Fonctions effectrices	20
II.2.4.2.1. Cytotoxicité dépendante des anticorps	20
II.2.4.2.2. Cytotoxicité dépendante du complément	20
II.3. Historique et production des anticorps monoclonaux	21
II.3.1. Historique	21
II.3.2. Technique d’hybridation cellulaire	22
II.3.2.1. Immunisation des animaux	22
II.3.2.1.1. Choix de l’animal.....	22
II.3.2.1.2. Protocole	22
II.3.2.2. Fusion	23
II.3.2.2.1. Agent fusionnant	24
II.3.2.2.2. Electrofusion cellulaire	24
II.3.2.3. Sélection des cellules hybrides	24
II.3.2.4. Screening des cellules productrices d’Ac	24

II.3.2.5. Clonage des hybridomes sécréteurs	25
II.3.2.5.1. Clonage par dilution limite	25
II.3.2.5.2. Clonage sur gel d'agarose.....	25
II.3.3. Production	25
II.3.3.1. Production in vivo : procédé de l'ascite	25
II.3.3.2. Production in vitro : procédé par culture cellulaire	26
II.3.4. Purification et conservation	26
II.3.5. Les différentes générations d'anticorps thérapeutiques	26
II.3.5.1. Les anticorps monoclonaux murins	27
II.3.5.2. Les anticorps monoclonaux recombinants chimériques et humanisés.....	28
II.3.5.2.1. Les anticorps monoclonaux recombinants chimériques	28
II.3.5.2.2. Les anticorps monoclonaux recombinants humanisés.....	29
II.3.5.3. Les anticorps monoclonaux recombinants entièrement humains.....	31
II.3.5.3.1. Souris transgénique « Xenomouse »	32
II.3.5.3.2. Phage display	32
II.3.5.3.3. L'utilisation des lymphocytes B humains	33
II.3.5.4. Les anticorps monoclonaux optimisés	34
II.4. Nomenclature des anticorps monoclonaux	35
II.5. Pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	38
II.5.1. Administration	38
II.5.2. Absorption et distribution.....	38
II.5.3. Elimination.....	39
II.5.4. Variabilité pharmacocinétique/pharmacodynamie interindividuelle	41
Références bibliographiques : Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques	
Chapitre III : Les anticorps monoclonaux antitumoraux	43
III.1. Bévacizumab.....	43
III.1.1. Structure.....	43
III.1.2. Nom commercial et biosimilaire	43
III.1.3. Autorisation de mise sur le marché et les extensions	43

III.1.4. Présentation pharmaceutique.....	44
III.1.5. Conditions de conservation.....	44
III.1.6. Prix unitaire	44
III.1.7. Indications et protocoles d'administration	44
III.1.7.1. Cancer colorectal métastatique	44
III.1.7.2. Cancer du sein métastatique.....	47
III.1.7.3. Cancer bronchique non à petites cellules	48
III.1.7.4. Cancer du rein métastatique	48
III.1.7.5. Cancer épithélial de l'ovaire et des trompes de Fallope	49
III.1.7.6. Carcinome du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique	49
III.1.8. Pharmacodynamique	50
III.1.8.1. Classe pharmaco-thérapeutique	50
III.1.8.2. Mécanisme d'action.....	50
III.1.9. Contre-indication	51
III.1.10. Effets indésirables.....	51
III.1.11. Suivie de réponse au traitement	53
III.1.11.1. Cancer colorectal métastatique.....	54
III.1.11.2. Cancer du sein métastatique.....	55
III.1.11.3. Cancer bronchique non à petites cellules	56
III.1.11.4. Cancer du rein métastatique	57
III.1.11.5. Cancer de l'ovaire en rechute ou en récurrence, sensible ou résistant aux sels de platine	58
III.1.12. Les mécanismes de résistances	58
III.2. Cétuximab (Erbix [®]) et Panitumumab (Vectibix [®])	59
III.2.1. Structure.....	59
III.2.2. Nom commercial et biosimilaire	60
III.2.3. Autorisation de mise sur le marché et les extensions	60
III.2.4. Présentation pharmaceutique.....	60
III.2.5. Prix unitaire	61
III.2.6. Conditions de conservation.....	61

III.2.7. Posologie et mode d'administration	61
III.2.8. Pharmacodynamique	61
III.2.8.1. Classe pharmaco-thérapeutique	61
III.2.8.2. Mécanisme d'action	61
III.2.9. Indications thérapeutiques	64
III.2.9.1. Cétuximab.....	64
III.2.9.1.1. Cancer colorectal	64
III.2.9.1.2. Carcinome épidermoïde de la région tête et cou.....	64
III.2.9.2. Panitumumab	65
III.2.10. Contre-indication	65
III.2.11. Effets indésirables	65
III.2.11.1. Réactions d'hypersensibilité.....	65
III.2.11.2. Toxicité cutanée.....	65
III.2.11.3. Toxicité oculaire	66
III.2.11.4. Troubles hydroélectrolytiques.....	66
III.2.11.5. Maladies cardio-vasculaires	66
III.2.11.6. Neutropénie et complications infectieuses associées.....	66
III.2.12. Immunogénicité.....	67
III.2.13. Interactions médicamenteuses	67
III.2.13.1. Cétuximab.....	67
III.2.13.2. Panitumumab	67
III.2.14. Suivi de réponse au traitement	67
III.3. Trastuzumab (Herceptin®) et Pertuzumab (Perjeta®)	71
III.3.1. Introduction.....	71
III.3.2. Le Trastuzumab.....	72
III.3.2.1. Structure.....	72
III.3.2.2. Amplification du gène HER2+	72
III.3.2.3. Mécanismes d'action	74
III.3.2.4. Date de première autorisation et extensions d'indications.....	74

III.3.2.5. Présentation pharmaceutique.....	75
III.3.2.6. Nom commercial et biosimilaire.....	75
III.3.2.7. Prix unitaire	75
III.3.2.8. Conservation.....	75
III.3.2.9. Indications thérapeutiques	75
III.3.2.9.1. Cancer du sein métastatique	75
III.3.2.9.2. Cancer du sein précoce	76
III.3.2.9.3. Cancer gastrique métastatique	76
III.3.2.10. Posologie	76
III.3.2.11. Durée du traitement	76
III.3.2.12. Principaux effets indésirables.....	77
III.3.2.12.1. Événements liés à la perfusion	77
III.3.2.12.2. Manifestations cardiaques	77
III.3.2.12.3. Hématotoxicité	78
III.3.2.12.3. Événements pulmonaires.....	78
III.3.2.13. Contre-indications.....	78
III.3.2.14. Limites et résistance	78
II.3.3. Le Pertuzumab.....	80
II.3.3.1. Mécanisme d'action.....	81
II.3.3.2. Date de première autorisation	82
II.3.3.3. Conditions de délivrance.....	82
II.3.3.4. Présentation pharmaceutique.....	82
II.3.3.5. Prix unitaire	82
II.3.3.6. Indications thérapeutiques	82
II.3.3.6.1. Cancer du sein métastatique.....	82
II.3.3.6.2. Traitement néoadjuvant du cancer du sein	82
II.3.3.7. Mode d'administration	82
II.3.3.8. Durée du traitement	82
II.3.3.8.1. Cancer du sein métastatique.....	82

II.3.3.9. Principaux effets indésirables.....	83
II.3.3.9.1. Réactions à la perfusion.....	83
II.3.3.9.2. Réactions d’hypersensibilité/anaphylactiques.....	83
II.3.3.9.3. Diarrhée.....	83
III.3.4. Place thérapeutique.....	83
Conclusion.....	85

Références bibliographiques : Chapitre III : Les anticorps monoclonaux antitumoraux

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

- **5-FU** : 5 Fluorouracil
- **Ac** : Anticorps
- **AcM** : Anticorps monoclonaux
- **ADCC**: Antibody- dependent cell mediated cytotoxicity
- **ADPC**: Anti body dépendent cellular phagocytoses
- **AJCC** : American joint commission on cancer
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ADN**: Acide désoxyribonucléique
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **ASCO**: American society for clinical oncology
- **ASMR** : Amélioration du service médical rendu
- **AT** : Antigènes tumoraux
- **AUC**: Area under curve
- **AVC** : Accident vasculaire cérébrale
- **Bax** : Bcl-2–associated X
- **BCR** : Récepteur des cellules B
- **BVZ** : Bévacicumab
- **CAM** : Complexe d’attaque membranaire
- **CBNPC** : Cancer bronchique non à petites cellules
- **CCRm** : Cancer colorectal métastatique
- **CDC** : Cytotoxicité dépendante du complément
- **CDR**: Complementary determining regions
- **CISH**: Chromogenic in situ hybridization
- **CMH**: Complexe majeur d’histocompatibilité
- **CPA**: Cellules présentatrices d’antigène
- **CpG** : Cytosine phosphate guanine
- **CRm** : Cancer du rein métastatique
- **CSm** : Cancer du sein métastatique
- **EBV**: Virus epstein baar
- **ECD**: Extracellular domain
- **EGF**: Epidermal growth factor
- **EGFR**: Epidermal growth factor receptor
- **EMA**: European agency for the evaluation of medicinal products
- **ESMO**: European society for medical oncology
- **Fab** : Fragment antigen binding
- **Fc** : Fragment cristallisable
- **FcRn** : Récepteur du fragment constant néonatal
- **FcRs** : Récepteurs au fragment constant
- **FDA**: Food and drug administration
- **FEVG** : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
- **FGF**: Fibroblast growth factor

- **FISH:** Fluorescence in situ hybridization
- **FOLFIRI :** Acide folinique-5FU-Irinotecan
- **FOLFOX :** Acide folinique-5FU-Oxaliplatine
- **HACA:** Human anti-chimeric antibodies
- **HAMA:** Human anti-mouse antibodies
- **HAP :** Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- **HAS :** Haute autorité de santé
- **HAT:** Hypoxanthine, Aminoptérine, Thymidine
- **HER 2:** Human epidermal growth factor receptor 2
- **HGPRT:** Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase
- **HIF-1 α :** Hypoxia inducible factors 1 alpha
- **HPN :** Hémoglobinurie paroxystique nocturne
- **HTA :** Hypertension artérielle
- **IFN- γ :** Interféron gamma
- **Ig :** Immunoglobuline
- **IHC :** Immunohistochemistry
- **IL :** Interleukine
- **IM :** Intramusculaire
- **IV:** Intraveineuse
- **KDa:** Kilodalton
- **KRAS:** Kirsten rat sarcoma
- **LAGC :** Lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques
- **LH :** Lymphome hodgkinien
- **LLC :** Leucémie lymphoïde chronique
- **LNH:** Lymphome non hodgkinien
- **MAPK:** Mitogen activating protein kinase
- **MUC :** Glycoprotéine membranaire mucineuse
- **NCCN:** National comprehensive cancer network
- **NK :** Natural killer
- **NRAS :** Neuroblastoma rat sarcoma
- **OMS :** Organisation mondiale de la santé
- **P53 :** Protéine 53
- **PD :** Pharmacodynamique
- **PEG :** Polyéthylène glycol
- **PI3K :** Phosphatidylinositol-3- Kinase
- **PI-9/SPI-6:** Human proteinase inhibitor 9/Serine protease inhibitor 6
- **PIGF:** Placental growth factor
- **PK:** Pharmacocinétique
- **PR :** Polyarthrite rhumatoïde
- **PRB :** Protéine du rétinoblastome
- **PTEN:** Phosphatase and tensin homolog
- **RAS:** Rat sarcoma
- **RCP :** Résumé des caractéristiques du produit
- **RH :** Récepteurs hormonaux
- **SC :** Sous cutanée

- **SCF:** Stem cell factor
- **ScFv:** Single chain variable fragment
- **SDF-1:** Stromal cell-derived factor 1
- **SEP :** Sclérose en plaque
- **SG :** Survie globale
- **SMR :** Service médical rendu
- **SNFGE :** Société nationale française de gastro-entérologie
- **SSP :** Survie sans progression
- **TEM :** Transition épithélio-mésenchymateuse
- **TGF- α :** Transforming growth factor alpha
- **TGF- β :** Transforming growth factor β
- **TMDD:** Target mediated drug disposition
- **TNF:** Tumor necrosis factor
- **TRAIL:** Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand
- **UICC:** Union for international cancer control
- **Vd:** Volume de distribution
- **VEGF:** Vascular endothelial growth factor
- **XELOX :** Capécitabine (Xeloda[®]) et Oxaliplatine

Glossaire

Aire sous la courbe (AUC) : L'aire sous la courbe d'un graphique représente la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps. Elle permet de déterminer sa biodisponibilité tout, pour éviter une toxicité excessive. Elle est exprimée par $(\text{mg/ml}) \times \text{min}$. selon la formule de Calvert, elle permet de déterminer la dose à administrer :

Dose total (mg) = $\text{AUC} \times (\text{GFR} + 25)$, GFR : débit de filtration glomérulaire.

Analgésique : Ou antalgique, c'est un médicament qui prévient ou diminue la sensation de douleur.

Anaphylaxie : Ou choc anaphylactique.

Anergie : Correspond à un trouble du système immunitaire. On parle d'anergie lorsque l'organisme n'est plus capable de combattre un agent infectieux (bactérie, virus, parasite) contre lequel il pouvait auparavant se défendre. Ce terme est aussi employé pour désigner la disparition d'une allergie.

Aneuploïdie : Correspond à une anomalie du lot chromosomique au sein d'une cellule. Des chromosomes entiers ou des régions chromosomiques peuvent être surreprésentés ou au contraire absents.

Angioedème : Ou l'œdème de Quincke, se caractérise par une inflammation sous-cutanée qui apparaît généralement sur le visage (peau, lèvres, paupières).

Anorexie : Perte de l'appétit.

Antinéoplasique : Ou anticancéreux, c'est un médicament destiné à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Le néoplasme désignant une tumeur ou un cancer.

Antipyrétique : C'est un médicament utilisé dans le traitement de la fièvre.

Apoptose : La mort cellulaire programmée.

Arthralgie : Des douleurs situées au niveau des articulations.

Asymptomatique : C'est l'absence de symptômes. On dit d'une pathologie qu'elle est asymptomatique lorsque le patient ne présente aucune manifestation clinique.

Autocrine : Mode de signalisation cellulaire impliquant des messagers chimiques, hormones et cytokines qui agissent sur la cellule même qui les a synthétisés à travers des récepteurs de la membrane cellulaire.

Blépharite : C'est une inflammation des paupières et des cils.

Bronchospasme : Correspond à la contraction des muscles lisses des bronches distales. Ce type de contractions se caractérise par sa survenue brutale et incontrôlée.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) : Le carcinome épidermoïde pulmonaire est l'un des trois types de cancers pulmonaires (ou cancers bronchiques) que l'on dit non à

petites cellules, qui trouve son origine dans les grosses bronches situées près du centre du poumon.

Carcinome à cellules claires rénale : C'est le type de carcinome à cellules rénales le plus fréquent. Il se caractérise par la présence de cellules tumorales rondes et pleines de liquide cellulaire clair.

Cardiomyocytes : Cellules musculaires du cœur. Ce sont les cardiomyocytes qui se contractent pour faire battre le muscle cardiaque.

Cellules de Reed-Sternberg : Sont de grandes cellules (environ 50 µm) malignes caractéristiques des Lymphomes de Hodgkin et infiltrant les ganglions. Ils sont caractérisés par un noyau volumineux bi- ou polylobé, la présence d'un nucléole, souvent unique, mais volumineux, d'une basophilie soutenue. Plus la maladie est avancée et plus ces cellules sont retrouvées en nombre important.

Cellules présentatrices d'antigène (CPA) : Constituent une catégorie de phagocytes capables d'exprimer à leur surface des déterminants antigéniques liés à des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité.

Chimiokines : C'est des cytokines impliquées dans la migration cellulaire. Elles sont sécrétées par de nombreuses cellules sentinelles après stimulation par des signaux de dangers. Elles forment alors un gradient, et dirigent ainsi la migration des populations leucocytaires requises vers le tissu enflammé.

Choc anaphylactique : C'est une réaction allergique immédiate, grave et généralisée qui affecte l'organisme dans son ensemble.

Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : C'est une partie de notre code génétique, jouant un rôle clé dans le système de défense de l'organisme. C'est en effet lui qui apprend aux lymphocytes (globules blancs) à distinguer les éléments de l'organisme des antigènes étrangers devant être éliminés.

Dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) : C'est une atteinte de la macula, zone centrale de la rétine permettant la vision fine ou centrale, nécessaire à la lecture et à la reconnaissance des détails.

Détresse respiratoire : Défaut d'oxygénation avec des difficultés lors de l'inspiration et l'expiration.

Dysgueusie : Altération du goût.

Epanchement pleural néoplasique : C'est l'accumulation anormale de liquide dans la cavité pleurale (situé entre les poumons et la paroi du thorax) d'origine cancéreuse.

Epistaxis : Saignement de nez.

Épithélium malpighien : C'est un type de tissu fondamental dont les cellules juxtaposées (ou jointives) sont de forme pavimenteuse et stratifiée. On en distingue deux formes. La première est l'épithélium malpighien kératinisé, généralement localisé au niveau de

l'épiderme. Elle présente quatre couches cellulaires : basale, des cellules à épines, granuleuse et cornée. La deuxième forme est l'épithélium malpighien non kératinisé, que l'on trouve au niveau des cavités buccales et vaginales, de l'œsophage, de la cornée et du canal anal. Quatre couches cellulaires le composent également.

Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) : Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire est une protéine de signalisation qui permet la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse).

Flush : Manifestation d'une vasodilatation paroxystique se traduisant par la survenue de rougeurs de la peau, parfois très intenses.

Folliculite cutanée : C'est l'inflammation d'un ou de plusieurs follicules pileux.

Fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) : C'est le pourcentage d'éjection du sang contenu dans une cavité cardiaque lors d'un battement.

Glioblastome : Le glioblastome est une variété de tumeur cérébrale issue du tissu nerveux, et plus spécifiquement de la substance servant de tissu de soutien aux neurones au niveau du système nerveux central (encéphale et moelle épinière). Il touche les astrocytes qui sont les cellules du système nerveux central.

Granulome : Tumeur de nature inflammatoire qui peut apparaître au niveau de certaines zones de l'organisme, peau, organes ou muqueuses.

Haute autorité de la santé (HAS) : C'est une autorité administrative indépendante à caractère scientifique. Elle évalue l'intérêt médical des médicaments, des dispositifs et les actes médicaux ainsi leur bon pratique et usage.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) : Maladie de Marchiafava Micheli, maladie clonale acquise des cellules souches hématopoïétiques caractérisée par des poussées soudaines nocturne d'hémolyse.

Hémoptysie : Un rejet de sang provenant des voies respiratoires par la bouche. Le sang est émis lors d'une toux.

Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2) : C'est une glycoprotéine membranaire qui appartient à la famille HER. L'HER-2 favorise, une fois activé, la survie et la prolifération cellulaire. Sa surexpression a donc un effet oncogénique. Les cancers du sein présentant ce phénomène ont un mauvais pronostic.

Hypoxie : Diminution de la quantité d'oxygène apportée aux organes par le sang.

Hypoxie Inductible Facteur (HIF) : C'est un complexe protéique agissant comme facteurs de transcription dans tous les tissus. Il est réglé par les faibles concentration en oxygène. HIF-1 est parmi les principaux gènes impliqués dans le processus homéostatique, qui peut augmenter la vascularisation dans les zones hypoxique.

Immunohistochimie (IHC) : Désigne la méthode de localisation des protéines situées dans les cellules d'un tissu. Cette méthode utilise les anticorps pour détecter les antigènes. Elle

est employée pour détecter et assurer le suivi des cancers grâce à la détection de tumeurs cancéreuses.

Immunomodulateur : Traitement qui stimule ou freine les réactions du système immunitaire du corps.

Inhibiteur de l'aromatase : L'aromatase est une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes (produits eux-mêmes par les glandes surrénales) chez la femme ménopausée. Ces œstrogènes ont un rôle sur la croissance de certaines cellules cancéreuses hormonosensibles, l'inhibiteur de l'aromatase vient inhiber leur prolifération.

Inhibiteur de l'enzyme de conversion : C'est une classe des antihypertenseurs. Il inhibe l'enzyme de conversion de l'angiotensine l'ECA qui règle la pression artérielle (système Rénine- Angiotensine- Aldostérone).

Insuffisance cardiaque congestive : C'est la défaillance de la pompe cardiaque qui ne parvient plus à assurer les besoins de l'organisme en oxygène.

Interleukine (IL) : Protéine sécrétée par les lymphocytes, activant la réaction immunitaire.

Leucopénie : Diminution du nombre de leucocytes du sang.

Lymphome : Est un cancer du système lymphatique. On distingue deux grands types de lymphomes : le lymphome hodgkinien et le lymphome non hodgkinien.

Lymphome anaplasique à grandes cellules systémiques (LAGC) : C'est un lymphome hodgkinien à cellules T périphériques, rare et agressif appartenant au groupe des syndromes lymphoprolifératifs CD30 positif.

Lymphome de Hodgkin : C'est un cancer des ganglions qui touche préférentiellement les jeunes adultes. Ce cancer se définit par la présence de cellules particulières appelées cellules de Reed-Sternberg.

Lymphome non Hodgkinien (LNH) : C'est un cancer qui se développe dans les lymphocytes. Les principaux types de lymphome non Hodgkinien sont classés en fonction du type de lymphocyte touché, à savoir : les lymphomes à cellules B (le plus fréquent) et les lymphomes à cellules T.

Myalgie : Ce sont les douleurs qui touchent les muscles striés squelettiques.

Neutropénie : C'est une diminution anormale de globules blancs dans le sang.

Pégylation : Désigne un type de réaction organique d'éthoxylation. Le procédé consiste à attacher (conjuguer) des chaînes de polyéthylène glycol à des molécules biologiquement actives.

Perforine : Protéine cytolytique sécrétée par les lymphocytes cytotoxiques lors de la phase effectrice de la réponse immunitaire à médiation cellulaire et intervenant dans la destruction de la cellule cible.

Péricyte : C'est un ensemble de cellule mésenchymateuse indifférenciée d'une membrane, qui enveloppe partiellement les cellules endothéliales des capillaires, des veinules et micro-vaisseaux.

Phage : Ou bactériophage, un virus n'infectant que des bactéries. Ce sont des outils fondamentaux de recherche et d'étude en génétique moléculaire. Les bactériophages servent entre autres de vecteurs de clonage et de transfert de gènes.

Phosphatase and tensin homolog (PTEN) : C'est un gène impliqué dans le contrôle tumoral, il participe à la régulation du cycle de division cellulaire en empêchant les cellules de se diviser trop rapidement et de façon incontrôlée.

Pneumonie : Correspond à une infection qui touche les poumons, qui se traduit par une inflammation pulmonaire.

Pneumopathie interstitielle : Appartenant à un groupe hétérogène de pathologies des voies respiratoires inférieures qui touche le tissu interstitiel du poumon, situé entre les alvéoles.

Protéine 27 (P27) : C'est une protéine inhibitrice des CKI (cyclin kinase inhibitor) ayant pour effet de bloquer l'activité kinase, généralement durant la phase G1 ou en réponse à des signaux provenant de l'environnement.

Protéine 53 (P53) : C'est un facteur de transcription, suppresseur de tumeur. Il empêche la cellule de se transformer en cellule cancéreuse, il induit également la mort cellulaire.

Radiothérapie : C'est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier.

Rat sarcoma (RAS) : Les protéines RAS (KRAS- HRAS- NRAS) sont une famille de protéines G monomériques (GTPases), avec un rôle de proto-oncogène. Elles sont activées par les récepteurs membranaires des facteurs de croissance. Elles interviennent dans la régulation de la prolifération, et la différenciation ainsi la survie cellulaire.

Récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) : C'est une protéine monomérique transmembranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque qui transduit le signal consécutif à sa liaison au facteur de croissance épidermique (EGF) Les mutations de ce récepteur dans les cellules non somatiques sont associées à plusieurs formes de cancer.

Récepteur hormonaux (RH) : Récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Leur expression par les cellules cancéreuses définit une sensibilité à l'hormonothérapie.

Rectorragie : Hémorragie d'origine digestive qui a pour cause une lésion de la partie basse du tube digestif (côlon, rectum, anus).

Rhabdomyosarcome : C'est une variété de sarcome, issu des cellules apparaissant à partir des muscles striés (muscles permettant les mouvements) à l'origine de nombreuses métastases.

Scintigraphie : Technique d'imagerie, utilisant des substances radioactives que l'on injecte à l'intérieur d'un organisme en quantité infime, et qui ont la propriété de se fixer sur les organes ou les tissus du patient.

Sclérose en plaque (SEP) : Une maladie auto-immune due à la destruction du myéline (substance blanche) de l'encéphale et de la moelle épinière caractérisé par des lésions d'aspect scléreux et formant des plaques.

Sepsis : Septicémie définie comme l'ensemble des symptômes générés par l'organisme en réponse à une inflammation systémique.

Souris transgéniques : Des souris possèdent à la place des loci de gènes d'immunoglobulines murines des loci de gènes d'immunoglobulines humaines.

Spondylarthrite ankylosante : Aussi appelée spondylite ankylosante, est une maladie rhumatismale qui atteint surtout la colonne vertébrale et le bas du dos. Elle commence chez les personnes jeunes, généralement chez les hommes de 15 ans à 40 ans.

Stem cell factor (SCF) : C'est un facteur de croissance des cellules souches, appartenant à la famille des cytokines, Cette cytokine joue un rôle dans l'hématopoïèse, la spermatogenèse et la mélanogenèse.

Stomatite : C'est une inflammation de la muqueuse de la bouche.

Survie globale : C'est l'intervalle de temps entre la date de début d'un essai thérapeutique et la date de décès.

Survie sans progression (ou PFS pour Progression Free Survival) : C'est l'intervalle de temps entre la date de début d'un essai thérapeutique et la date de première progression ou le décès, quelle que soit sa cause.

Syndrome main et pied : Erythème palmoplantaire, une réaction inflammatoire suit au chimiothérapie ou thérapie ciblée qui se caractérise par une fragilisation des microvaisseaux. Il se caractérise par l'apparition aux mains et pieds avec une rougeur et gonflement et sécheresse de la peau.

Téломérase : C'est une enzyme qui intervient dans les mécanismes du vieillissement et le développement des cancers. Au cours de la réplication de l'ADN, elle ajoute une extrémité (télomère), ce qui permet de garder la longueur du chromosome.

Thrombopénie : Une diminution du taux des plaquette.

Tomodensitométrie : Plus communément appelée scanner, est une technique d'imagerie médicale qui permet d'observer et d'étudier les organes du corps humain. Cette technique est basée sur un principe identique à la radiographie par l'utilisation de rayons X.

Tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand (TRAIL) : Protéine qui appartient à la famille des cytokines TNF, connues pour être capables d'induire l'apoptose.

Traitement adjuvant : Se dit d'un traitement qui complète un traitement principal afin de prévenir un risque de récurrence locale ou de métastases.

Traitement néoadjuvant : C'est un traitement administré afin de réduire la taille d'une tumeur avant le traitement de première intention (premier traitement ou traitement standard) qui consiste habituellement en une chirurgie. Le traitement néoadjuvant peut être administré lorsqu'une tumeur est trop grosse pour être enlevée au moyen de la chirurgie. Il peut inclure la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie.

Vecteur d'insertion : Vecteur possédant une région permettant l'insertion d'une séquence codante d'un gène entre les signaux indispensables à son expression.

Liste des figures

Figure 1 : Les 10 caractéristiques d'une cellule cancéreuse	9
Figure 2 : La phase d'élimination de l'immunoédition tumorale	11
Figure 3 : La phase d'équilibre de l'immunoédition tumorale	12
Figure 4 : La phase d'évasion de l'immunoédition tumorale	13
Figure 5 : Structure d'une immunoglobuline.....	17
Figure 6 : Caractéristiques structurales et fonctionnelles principales des différentes classes d'anticorps	19
Figure 7 : Les fonctions effectrices de l'anticorps.....	21
Figure 8 : Prix Nobel en Physiologie de médecine de 1984. Georges J.F. Köhler et César Milstein	22
Figure 9 : Production des anticorps monoclonaux technique d'hybridation cellulaire de Köhler et Milstein	23
Figure 10 : Les différentes générations d'anticorps thérapeutiques.....	27
Figure 11 : Méthodes de production des anticorps monoclonaux humanisés et entièrement humains	32
Figure 12 : Les stratégies d'optimisation des anticorps monoclonaux.....	35
Figure 13 : Les phénomènes d'élimination des anticorps monoclonaux.....	40
Figure 14 : Relation entre AcM antigène-cible et anticorps induits cas de Infliximab (anti-TNF α)	41
Figure 15 : Mécanisme d'action du Bévacizumab	51
Figure 16 : Mécanisme d'action du Bévacizumab sur le microenvironnement tumoral.....	54
Figure 17 : Les mécanismes de résistances de la cellule endothéliale aux agents anti-angiogéniques	58
Figure 18 : Mécanismes d'action des molécules anti-EGFR sur les cellules tumorales.....	62
Figure 19 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux anti-EGFR (Cétuximab) sur les cellules tumorales	62
Figure 20 : Mode d'action des anticorps anti-EGFR (Cétuximab et Panitumumab).....	64
Figure 21 : La famille des récepteurs HER	71

Figure 22 : Positivité de HER2 par immunohistochimie	73
Figure 23 : Principale voie de signalisation activatrice et inhibitrice de la cellule cancéreuse mammaire et ses mécanismes de résistance	79
Figure 24 : Mécanisme d'action du Trastuzumab et Pertuzumab.....	81

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les différents types de cancer selon la classification histologique	4
Tableau 2 : Système de classification TNM	5
Tableau 3 : Les anticorps monoclonaux chimériques thérapeutiques enregistrés en Algérie	29
Tableau 4 : Les anticorps monoclonaux humanisés thérapeutiques enregistrés en Algérie.....	30
Tableau 5 : Les anticorps monoclonaux humains thérapeutiques enregistrés en Algérie	34
Tableau 6 : Nomenclature internationale des différentes AcM thérapeutiques	36
Tableau 7 : Nomenclature internationale détaillée des différentes catégories des AcM thérapeutiques	37
Tableau 8 : Protocole d'association du Bévacicumab + 5-FU	45
Tableau 9 : Protocole d'association BVZ + FOLFOX sur 14 jours	45
Tableau 10 : Protocole d'association BVZ + FOLFIRI sur 14 jours.....	46
Tableau 11 : Protocole d'association BVZ + XELOX sur 21 jours	46
Tableau 12 : Protocole BVZ + Paclitaxel sur 14 jours	47
Tableau 13 : Protocole BVZ + Capécitabine sur 21 jours	47
Tableau 14 : Protocole BVZ + Gemcitabine/ Cisplatine sur 21 jours	48
Tableau 15 : Protocole BVZ + Carboplatine / Paclitaxel sur 21 jours.....	48
Tableau 16 : Protocole BVZ + Carboplatine/ Paclitaxel sur 21 jours	49
Tableau 17 : Protocole BVZ + Topotécan sur 14 jours	49
Tableau 18 : Liste des principaux effets indésirables rapportés avec Bévacicumab	52
Tableau 19 : Comparaison de l'efficacité du Bévacicumab en 1ère ligne dans différents essais randomisés.....	54
Tableau 20 : Résultats de l'étude E2100 de phase III Bévacicumab + paclitaxel versus paclitaxel seul	55
Tableau 21 : Résultats de l'étude AVADO et RIBBON-1 de phase III	56
Tableau 22 : Résultats de l'étude AVAIL et E4599 de phase III dans le traitement du CBNPC ...	57
Tableau 23 : Mécanismes d'action des anticorps anti-EGFR (Cétuximab).....	63
Tableau 24 : Principaux effets secondaires de la chimiothérapie dans le traitement du	

CCRM.....	67
Tableau 25 : Comparaison de l'efficacité du Cétuximab en 1ère ou 2ème ligne dans différents essais thérapeutiques	69
Tableau 26 : Les traitements comparateurs dans le cancer colorectal métastatique	70
Tableau 27 : Grille d'évaluation d'intensité de la coloration par immunohistochimie	73

Introduction

Pour traiter les cancers, les oncologues ont disposé jusqu'à aujourd'hui de trois moyens, la chirurgie vieille de plusieurs siècles, la chimiothérapie depuis la seconde guerre mondiale et la radiothérapie qui ne date que du début du siècle dernier.

Le développement de nouveaux médicaments cytotoxiques et de nouvelles techniques de radiothérapie et de chirurgie a prolongé la survie et amélioré la qualité de vie des patients. Cependant, les oncologues sont confrontés quotidiennement aux effets indésirables de ces traitements et font malheureusement l'expérience de fréquents échecs thérapeutiques.

En effet, le cancer demeure la première cause de mortalité dans le monde. Cette prolifération anarchique des cellules anormale dite tumorale est en progression fulgurante.

En 2015, 8,8 millions de décès ont été recensés à cause du cancer, soit 13,5 % de décès enregistrés dans le monde entier dont 14,1 millions de nouveaux cas chaque année.

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), si des mesures de diagnostics précoces et adéquates ne sont pas prises rapidement, ces chiffres de mortalité par le cancer pourraient s'accroître de 50% pour atteindre 15 millions de mort d'ici à 2030. [42]

Ces dernières années, grâce aux progrès de la recherche en biologie moléculaire, de nouveaux traitements ciblés agissant sur des éléments clés de l'oncogenèse sont apparus « les anticorps monoclonaux ».

Leur utilisation croissante en oncologie a clairement modifié la prise en charge du cancer. Ces anticorps monoclonaux (AcM) présentent un mécanisme d'action bien différent de la chimiothérapie, avec une action inhibitrice beaucoup plus spécifique sur une ou plusieurs voies de signalisation ou récepteurs moléculaires fortement impliqués dans l'oncogenèse, notamment dans la croissance et/ou la survie de la cellule tumorale et de son environnement.

Cette voie très prometteuse a pour objectif de cibler la cellule tumorale par un mécanisme d'action plus spécifique ce qui a permis de réduire l'étendue de la toxicité observée par rapport à la chimiothérapie classique.

Le début de l'utilisation des AcM été en 2000, dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs. Quinze ans plus tard, 43 AcM sont désormais autorisés par les agences de santé du médicament (EMA et ANSM) dans le traitement des cancers.

Au vu de l'importance de cette nouvelles révolution thérapeutique qui a bouleversé la prise en charge des cancers. Il nous a paru important de développer ce travail théorique, basé sur les recherches bibliographiques, qui a pour objectif de présenter les cinq AcM les plus utilisés dans le traitement des cancers solides en Algérie.

Pour cela, nous avons suivi une démarche raisonnée comprenant trois chapitres :

- Le premier chapitre de notre travail vise à définir des généralités sur le cancer en se basant sur les deux concepts d'immunosurveillance et d'immunoédition.

- Le deuxième chapitre décrit les anticorps thérapeutiques, leur structure, historique et développement.

- Le troisième chapitre est basé sur les AcM antitumoraux les plus utilisés en Algérie dans le traitement des tumeurs solides ; un anticorps anti-VEGF : Bévacicumab (Avastin®), deux anticorps anti-EGFR : Cétuximab (Erbix®) et Panitumumab (Vectibix®) ; et deux anticorps anti-HER2 : Trastuzumab (Herceptin®) et Pertuzumab (Perjeta®).

Enfin, une conclusion qui permettra de dresser les points essentiels qui ressortent de ce travail.

Chapitre I : Cancer

I.1. Définition :

Le cancer est un développement incontrôlable et anarchique de cellules. En effet, Cette prolifération anormale peut ainsi se propager sur différents tissus notamment le système lymphatique et sanguin ce qu'on appelle les métastases. [5]

De plus, l'excroissance cellulaire, nommée tumeur, peut être soit bénigne soit maligne. Habituellement, une tumeur dite bénigne qui n'engage pas le pronostic vital à la différence des tumeurs malignes qu'on appelle communément « cancer » auxquelles l'attention a été portée dans ce chapitre. [31]

I.2. Types de cancers :

On définit trois principaux types de cancers :

- Les carcinomes qui sont des tumeurs de l'épithélium ou de la peau. Ils peuvent être classés en deux principales catégories :

- Les adénocarcinomes qui se développent dans un organe ou une glande.
- Les carcinomes à cellules squameuses dont l'origine est l'épithélium squameux. Ce sont les formes de cancer les plus fréquentes.

- Les sarcomes : ces tumeurs prennent leur origine dans l'os, le cartilage, les tissus adipeux, les muscles, les vaisseaux sanguins ou dans d'autres tissus conjonctifs. Ils sont plus souvent observés chez les enfants et les jeunes adultes. [4]

On distingue deux types de sarcomes, selon leur site de développement :

- Dans les tissus conjonctifs communs tel que les muscles le rhabdomyosarcome.
 - Dans les tissus spécialisés tels que l'os l'ostéosarcome.
- Les cancers hématopoïétiques comprennent les cancers des cellules sanguines (les leucémies) et les tumeurs du système lymphatique (les lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens).

Tableau 1 : Les différents types de cancer selon la classification histologique. [6]

Principaux types de cancer	Tissus d'origine de la tumeur	Fréquence (estimation)	Localisations
Adénocarcinome	Épithélium (tissus de recouvrement des glandes)	85% de tous les cancers	Sein, foie, rein, prostate, ovaire, thyroïde, colon, estomac, glandes salivaires, poumon...etc.
Carcinome épidermoïde	Épithélium malpighien (peau, muqueuses, épiderme).	85% de tous les cancers	Peau, voies digestives, sphère ORL (larynx, pharynx, cavité buccale), col utérin...etc.
Sarcome	Tissu de soutien ou musculosquelettique (os, muscles, tissu conjonctif ou graisseux...)	3% de tous les cancers	Os, cartilage, tissu graisseux, Vaisseaux ...etc.
Lymphome de hodgkin (LH)	Lymphocytes B ou T, cancer caractérisé par présence de grosses cellules atypiques « Cellule de Reed-Sternberg »	5 à 7% de tous les cancers	Ganglions, rate
Lymphome non hodgkinien (LNH)	Lymphocytes B ou T	5 à 7% de tous les cancers	Ganglions, voies digestives, peau, Cerveau, os, organes génitaux, poumons.
Leucémie	Cellule de la moelle osseuse « blastes »	4% de tous les cancers	Sang
Myélome	Cellule de la moelle osseuse « plasmocytes »	4% de tous les cancers	Moelle osseuse

I.3. Classification du cancer :

De diverses épreuves, notamment des prises de sang, des scintigraphies osseuses, des tests d'imagerie par résonance magnétique (IRM), des tomographies et des échographies orientent la classification des tumeurs en fonction de l'organe d'origine ainsi, leur type histologique fournit des informations importantes pour évaluer leur pronostic.

Toutefois, d'autres paramètres permettent de préciser le potentiel évolutif. Il s'agit donc du degré de différenciation « le grade » et du degré d'extension de la tumeur « le stade », ainsi que dans certains cas de marqueurs moléculaires. Les buts de l'évaluation du pronostic des tumeurs sont :

- Thérapeutique : adaptation du traitement le plus adéquat.
- Pronostic : permet de prévoir l'évolution de la maladie.
- Prospectif : meilleure personnalisation du traitement au futur patients.

I.3.1. Grade :

Le grade est défini différemment pour chaque type de tumeur, il est établi sur plusieurs critères microscopiques qui se fonde sur des critères histologiques tel que le degré de différenciation tumorale et l'activité mitotique.

I.3.2. Stade :

Le stade ou le degré d'extension des cancers se fonde sur la taille de la tumeur primitive et/ou son extension aux tissus et organes de voisinage (T) aussi, l'importance de la dissémination aux ganglions lymphatiques régionaux (N) et la présence ou l'absence de métastases (M).

Pour cela, un système de classification des tumeurs maligne TNM établie par l'American Joint Commission on Cancer et l'Union for International Cancer Control (AJCC/UICC). [23]

En effet, chacune de ces trois lettres T (tumors), ganglions lymphatiques N (nodes) et métastases M (metastasis) est suivie d'un chiffre, ou d'un « X » en cas d'impossibilité d'évaluation (Tableau 2). Ces chiffres peuvent être suivis d'une lettre, qui apporte une précision supplémentaire.

Le score est précédé de la lettre « c » si le stade est déterminé par l'examen clinique ou de la lettre « p » s'il est déterminé par l'examen anatomo-pathologique.

Tableau 2 : Système de classification TNM. [2]

T	Description
T _x	Tumeur primitive ne peut être étudiée.
T ₀	Il n'y a pas de tumeur primitive
T ₁	Atteinte très limitée
T ₂	Atteinte plus importante (Taille > 2cm)
T ₃	Atteinte des tissus conjonctifs voisins
T ₄	Atteinte des organes voisins
N	Description
N _x	Il n'est pas possible de statuer sur les ganglions
N ₀	Recherche de ganglions satellites négatifs
N ₁	Atteinte minime ganglionnaire des ganglions proximaux
N ₂	Atteinte majeur ganglionnaire des ganglions proximaux
N ₃	Atteinte des ganglions au-delà des ganglions proximaux

M	Description
M_x	Il n'y a pas d'éléments permettant de statuer sur les métastases
M₀	Il n'y a pas de métastase à distance
M₁	Il existe une/des métastase (s) à distance

Si l'évaluation du stade est faite après un traitement (ex : radio- ou chimiothérapie), le score TNM est précédé de la lettre « y ». Par exemple, un adénocarcinome rectal enlevé après radiothérapie aura un score « ypTON1 » s'il n'existe plus de tumeur primitive qui persiste et qu'un seul ganglion régional est envahi.

Ainsi, des lettres « a et b » peuvent être ajoutées aux chiffres pour donner plus de précision sur l'étendue de la tumeur. Exemple : T4aN0M0 dans le cancer colorectal signifie que la tumeur perforant le péritoine viscéral avec absence de métastase ganglionnaire et à distance. [21]

Les classifications du stade TNM des tumeurs malignes sont actualisées régulièrement, la dernière mise à jour de la 8ème édition été en janvier 2017. [14]

I.3.3. Marqueurs pronostics :

Le développement de nouvelles techniques a permis de détecter la sensibilité à un traitement telle l'immunohistochimie dont l'expression des récepteurs à l'œstradiol et à la progestérone dans le cancer du sein oriente vers traitement anti œstrogène [24], en plus l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) dont la détection de l'absence d'amplification de HER 2 est corrélée à une absence de réponse au traitement par le Trastuzumab dans le cancer du sein. [30]

I.4. Cancérogenèse :

La cancérogenèse est un processus qui conduit à la transformation progressive de cellules normales en cellules malignes. Les modifications génétiques associées à cette transformation maligne sont souvent des mutations qui produisent une augmentation des fonctions des oncogènes ou une perte de fonction de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

I.4.1. Tissu tumoral :

Le tissu tumoral est constitué :

- De cellules tumorales : cellules prolifératives anormales.

- D'un tissu de soutien ou stroma tumoral : fait de cellules et de substance extra-cellulaire dans laquelle est située la vascularisation tumorale.

Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

Les tumeurs malignes sont des proliférations cellulaires anormales, éventuellement capables de se disséminer dans l'organisme (métastases).

I.4.2. Origine de la malignité des cellules :

Les cellules peuvent en tout temps subir des transformations génétiques (mutations) qui vont aboutir à un état malin de la cellule.

En effet, les transformations provoquant la malignité d'une cellule peuvent être transmises de façon héréditaire ou acquise par des facteurs exogènes. Parmi les facteurs exogènes, on retrouve :

- Les infections par des pathogènes tels que les bactéries et les virus : C'est le cas, par exemple, de la bactérie *Helicobacter pylori* qui peut provoquer des cancers intestinaux. [33] Pour les virus, exemple : B et C de l'hépatite dont le carcinome hépatocellulaire ou cancer primitif du foie. [13,40]

- L'exposition professionnelle intense aux radiations tel que l'ultraviolet solaire est responsable de l'induction de mutations dans les cellules induisant fréquemment, le cancer de la peau (mélanome) particulièrement, chez les sujets à peau claire qui présentent de nombreux « grains de beauté ». [32]

- L'exposition à des agents carcinogènes tels que les produits chimiques, exemple : la contamination alimentaire par les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dont l'accumulation dans les poissons entraînant le cancer du poumon et de la peau. [15]

- L'inflammation chronique tel qu'observé dans la maladie de Crohn entraîne le cancer colorectal. [9]

I.4.3. Conséquence de la perturbation génétique :

La variabilité des mutations retrouvée dans les cellules cancéreuses fait que l'on retrouve une grande hétérogénéité de tumeurs d'un individu à l'autre [16], ce qui rend les traitements du cancer difficiles.

Cependant, il existe des propriétés communes que l'on peut généraliser aux cellules cancéreuses. En effet, Hanahan et Weinberg [25] ont proposé un modèle avec 10 caractéristiques fondamentales attribuées aux cellules cancéreuses brièvement résumées dans ce chapitre (Figure 1).

I.4.3.1. Le potentiel de réplication illimité :

Suite aux stimulations des oncogènes et acquisition du caractère d'immortalité conféré par les télomérases les cellules cancéreuses développent un potentiel réplicatif illimité. [28]

I.4.3.2. L'autosuffisance en facteur de croissance :

Les cellules cancéreuses vont ainsi produire des facteurs de croissance et exprimer des récepteurs apparentés qui entraîneront la prolifération par une stimulation autocrine. Elles peuvent aussi envoyer des signaux afin de stimuler les cellules normales adjacentes (cellules du stroma) afin de leur fournir divers facteurs de croissance. Elles vont également exprimer des récepteurs de surface afin d'être hypersensibles à ces facteurs de croissance.

I.4.3.3. L'insensibilité aux signaux antiprolifératifs :

Les cellules tumorales ont la capacité de contourner des programmes puissants de régulation négative de la prolifération cellulaire en bloquant l'action ou en induisant des mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs. C'est le cas pour le gène codant la protéine du rétinoblastome (pRB). [22]

I.4.3.4. L'évasion à la mort cellulaire :

Une variété de stratégies pour limiter ou contourner la mort cellulaire programmée des cellules tumorales, soit l'apoptose.

La plus commune est la perte de fonction du gène suppresseur de tumeur p53. Comme elles peuvent aussi augmenter l'expression des régulateurs anti-apoptotiques comme Bcl-2, Bcl-xL [11] ou sous-exprimer les facteurs pro-apoptotiques comme Bax, Bim, Puma. [37]

I.4.3.5. L'induction de l'angiogenèse :

Pour permettre sa survie la cellule tumorale développe un nouveau système de vascularisation. Cependant, ce réseau vasculaire présente des anomalies structurales et fonctionnelles. [27] Ces dernières entraînent une circulation sanguine irrégulière voir des zones hypoxiques.

En effet, l'hypoxie est un facteur qui contribue à la prolifération et la progression tumorale via l'activation de la transcription du gène des facteurs induits par hypoxie (HIF-1 α) qui permet la sécrétion des facteurs pro-angiogéniques [26] tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) afin de maintenir l'expansion néoplasique et bloquer l'effet des inhibiteurs de l'angiogenèse. [3]

I.4.3.6. Le potentiel métastatique et l'invasion tissulaire :

Ce phénomène complexe implique la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) des cellules tumorales, qui désigne le passage d'un groupe de cellules tumorales d'origine épithéliales à une forme mésenchymateuse. [39]

Les cellules perdent alors leur adhésion par la diminution d'expression de molécules d'adhérence qui assurent la liaison intercellulaire au sein des tissus tels que la E-cadhérine [41] et augmentent l'expression de protéases (métalloprotéinases) qui dégradent la lame basale qui borde l'épithélium. [29]

I.4.3.7. La reprogrammation du métabolisme énergétique :

Afin de permettre leur croissance ainsi leur division les cellules tumorales doivent ajuster leur métabolisme énergétique. Pour cela, elles vont reprogrammer leur glycolyse et donc leur production d'énergie en un état appelé "la glycolyse aérobie". [36]

I.4.3.8. L'induction de l'inflammation :

Il est reconnu depuis longtemps que les tumeurs sont infiltrées par la réponse immunitaire prolongée induisant une inflammation chronique.

Cette capacité est développée dans « le concept d'immunoédition ».

I.4.3.9. L'évasion à la réponse immune antitumorale :

La théorie de la surveillance immunitaire propose que les cellules et les tissus soient constamment surveillés par un système immunitaire actif. Cependant, les cellules cancéreuses arrivent à contourner ce mécanisme de surveillance par de nombreuses stratégies qui seront développées dans « le concept d'immunoédition ».

I.4.3.10. Insensibilités génomiques et mutations :

L'instabilité génétique peut induire à l'apparition de nombreuses mutations ou aberrations chromosomiques. Le rôle joué par l'aneuploïdie serait particulièrement important. [18]

L'instabilité génétique peut avoir pour origine un défaut de la réparation ou de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), mais peut aussi être due à d'autres facteurs génétiques.

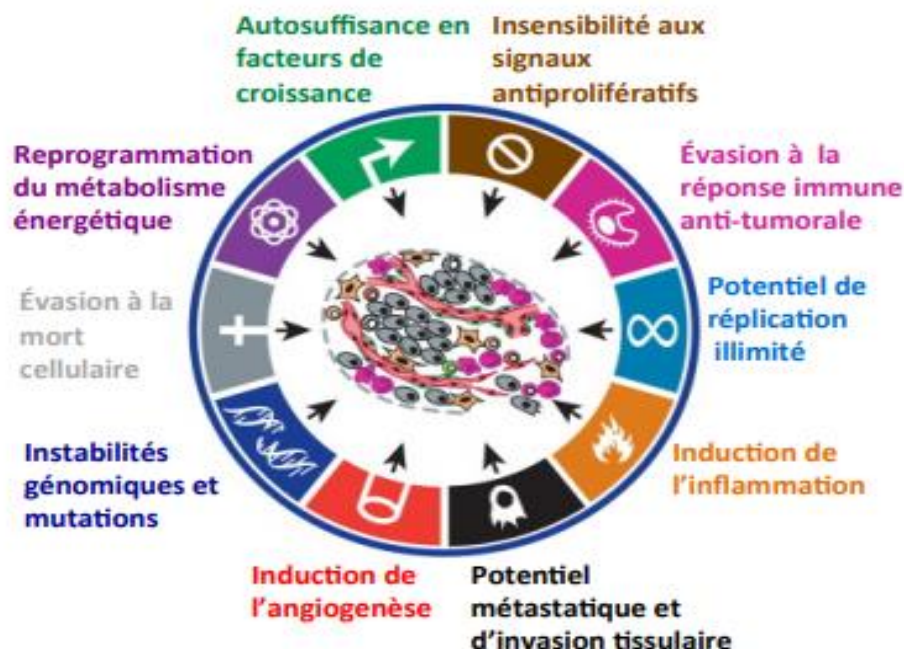


Figure 1 : Les 10 caractéristiques d'une cellule cancéreuse.

I.4.4. Rôle du système immunitaire dans l'évolution des tumeurs :

L'immunité présente un rôle déterminant via sa capacité de détruire les cellules tumorales. En effet, Ce rôle est profondément étudié, notamment dans son potentiel thérapeutique. Deux concepts expliquent le rôle du système immunitaire dans la progression tumorale : immunosurveillance et immunoédition.

I.4.4.1. Immunosurveillance et immunoédition :

Dès le début du 20ème siècle, Paul Ehrlich établissait un lien hypothétique entre cancer et immunité. Ce lien avait été traduit par Burnet et Thomas dans les années 60 par le concept d'immunosurveillance [19] expliqué par la capacité du système immunitaire à détecter et à détruire les cellules tumorales directement.

Cependant, malgré cette surveillance opérée par le système immunitaire, certaines cellules tumorales peuvent se développer. Le concept d'immunosurveillance a donc laissé la place à la théorie de l'immunoédition proposé par Dunn en 2002 qui se résume en trois étapes : l'élimination, l'équilibre et l'évasion. [1]

I.4.4.1.1. Elimination :

La phase d'élimination reprend le concept d'immunosurveillance précédemment mentionné. Les cellules tumorales deviennent immunogènes en exprimant à leur surface des antigènes tumoraux (AT). Deux types de réponse immunitaire envisagée :

- Immunité innée : impliquant les cellules natural killer (NK), via des mécanismes dépendant du TRAIL du système Fas/Fas L ou de la perforine, vont induire la mort d'un nombre important de cellules tumorales ainsi, les macrophages qui induisent la libération de l'interféron gamma (IFN- γ), de chimiokines et d'interleukines (IL) dans le microenvironnement qui ont un effet antiprolifératif. [34]

- Immunité adaptative : suite à la présentation antigénique tumorale aux cellules dendritiques qui vont activer :

- Les lymphocytes T CD4+ auxiliaires dits « helper » (Th). Ces cellules possèdent un récepteur des cellules T (TCR) capable de reconnaître spécifiquement un peptide présenté par le complexe majeur d'histocompatibilité « CMH de classe II » [8] qui vont acquies par la suite un profile de type LT régulateur.
- D'un autre côté, les lymphocytes T CD8 dits « cytotoxiques » (CTL) vont eux aussi être activés par les cytokines sécrétées par les Th1 (IL-2 et IFN- γ) afin de produire une réponse antitumorale. Leur TCR va reconnaître des peptides présentés par des CMH de classe I.
- Les lymphocytes B vont quant à eux aider à la présentation antigénique en tant que cellule présentatrice d'antigène (CPA). Suite à une cascade d'activation et de différenciation des lymphocytes B en plasmocytes qui à leur tour vont produire des anticorps. [10] C'est la « réponse humorale ».

La phase d'élimination aboutit habituellement à l'éradication des cellules transformées et à la protection du tissu.

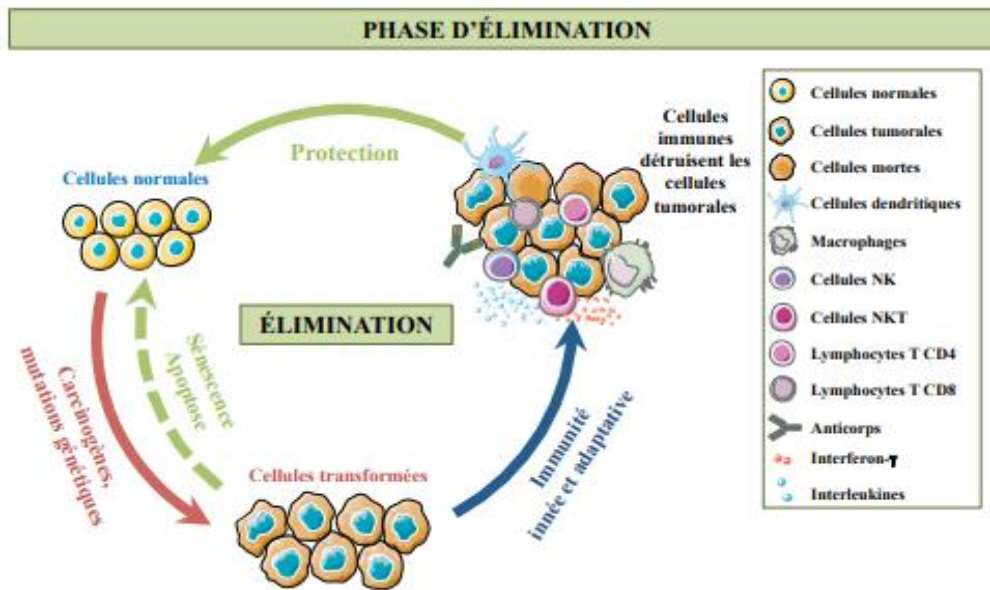


Figure 2 : La phase d'élimination de l'immunoédition tumorale.

I.4.4.1.2. L'équilibre :

Cette phase correspond à la balance entre la croissance tumorale et la surveillance immunitaire. Cependant, ses mécanismes sont mal compris, en raison de manque des biomarqueurs d'identification de ses cellules.

Elle permet aussi d'expliquer le phénomène de rechute observé dans de nombreux cancers après plusieurs années de rémission et donc le fait que certaines cellules tumorales soient restées dans le corps malgré les traitements.

L'immunogénicité des cellules cancéreuses varie également pendant les trois phases de l'immunoédition du cancer. Il a été constaté que, lors de la phase d'équilibre, les cellules tumorales sont plus immunogènes que lors de la phase d'évasion. [12]

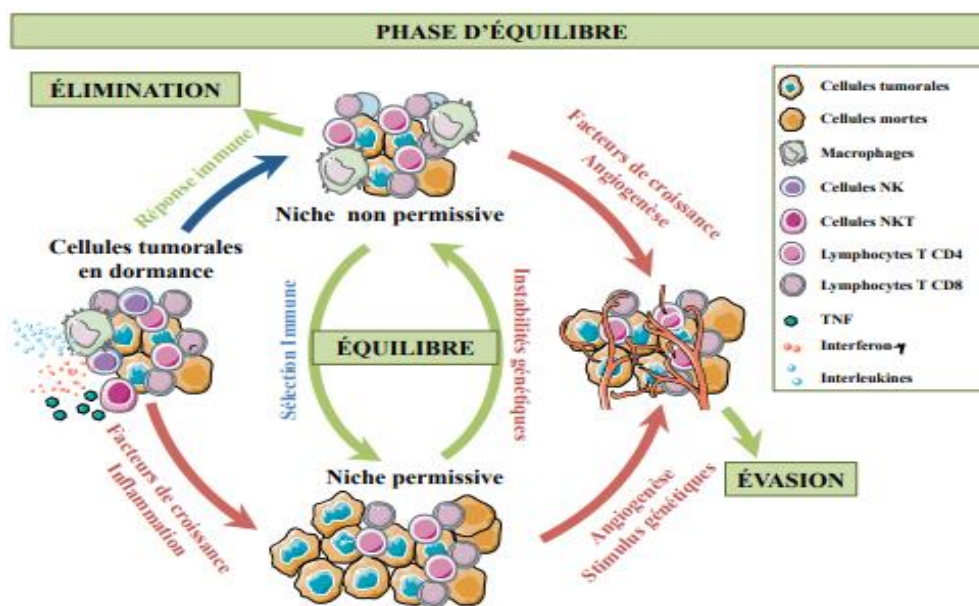


Figure 3 : La phase d'équilibre de l'immunoédition tumorale.

I.4.4.1.3. L'évasion :

Dans cette phase, les cellules acquièrent des mutations leur permettant d'échapper à la reconnaissance par le système immunitaire, il devient alors incapable de les contrôler et les détruire (Figure 4).

I.4.4.1.3.1. Perte de la reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire :

Due essentiellement à :

- Une absence ou une diminution d'expression de molécules de CMH de classe I. [20]
- Aussi, une perte d'expression d'AT dans les cellules tumorales. [7] Cependant, les cellules tumorales peuvent exprimer des molécules HLA-G (antigènes de leucocytes humains) qui sont capables d'inhiber la réponse proliférative des cellules effectrices de l'immunité. [35]

I.4.4.1.3.2. Résistance aux signaux de mort :

Les cellules tumorales sont capables de résister aux mécanismes apoptotiques sécrétés par les cellules effectrices.

Il en existe deux principaux soit :

- La voie perforine inhibé par PI-9/SPI-6 et les voies dépendantes des « récepteurs de mort » Ces voies peuvent être bloquées à différents niveaux.
- Par expression de protéines bloquant la voie cellulaire comme c'est le cas de la protéine inhibitrice FLICE pour la voie de TRAIL ou par la baisse voire même la perte totale d'expression de ces récepteurs. [17]

La cellule tumorale peut exprimer ou sécréter des récepteurs incomplets et donc non fonctionnels interagissant avec les ligands et les rendant inactifs.

I.4.4.1.3.3. Induction de l'anergie des cellule T activées :

De nombreuses molécules exprimées par les cellules tumorales vont directement ou indirectement bloquer les cellules T effectrices via par exemple :

L'expression du VEGF qui ne permet pas seulement d'augmenter la vascularisation des tumeurs. Mais aussi, Similairement à l'IL-10, il va interférer dans la présentation antigénique en compromettant la maturation des cellules dendritiques. [3]

Il a été aussi suggéré que le VEGF pouvait participer à l'induction et au maintien des lymphocyte T régulateur dans la tumeur. [38]

I.4.4.1.3.4. Recrutement de cellules immunitaires immunosuppressives :

En effet, les lymphocytes T régulateurs sécrètent plusieurs cytokines immunosuppressives, qui modulent directement les fonctions T effectrices (TGF- β), IL-10 et IL-35, ou indirectement en sécrétant des facteurs pro-angiogéniques tel que le VEGF.

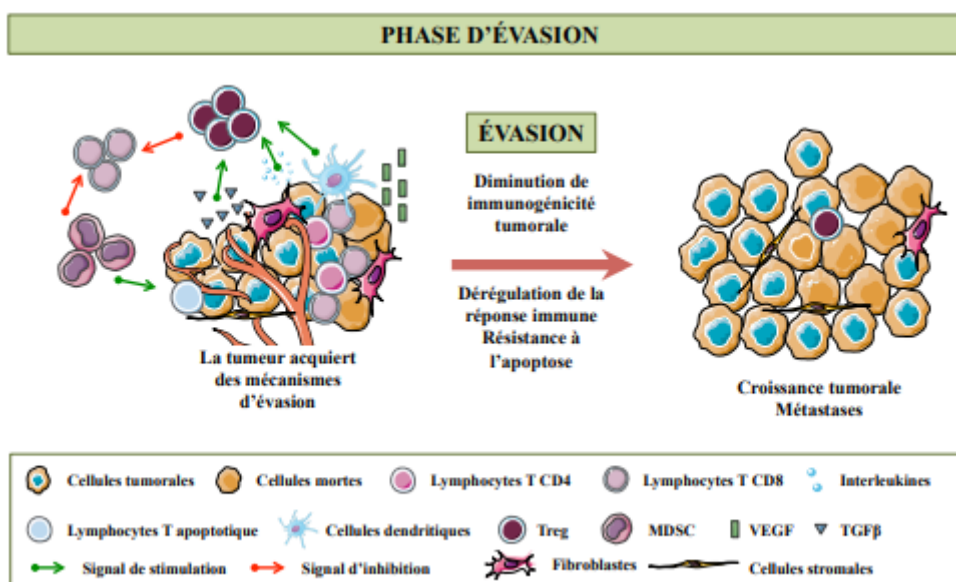


Figure 4 : La phase d'évasion de l'immunoédition tumorale.

Le concept d'immunosurveillance a conduit au développement d'une nouvelle approche thérapeutique « l'immunothérapie des cancers » qui vise à amplifier la réponse immunitaire antitumorale naturelle, tout en éradiquant les cellules tumorales sans pour autant affecter les cellules normales.

Références bibliographiques

Chapitre I : Cancer

Ouvrages

- [1]. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*, 2004. 22: p. 329-60.
- [2]. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010 ;17 :1471–4. Crossref PubMed Web of Science Google Scholar
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2016.12.006>
- [3]. Ferrara, N. (2010a). Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 21, 21-26.
- [4]. Francois Gouin. Résultats et analyse de l'enregistrement des patients atteints d'une tumeur osseuse primitive dans le réseau national RESOS en 2015. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. Volume 102, Issue 7. Novembre 2016.
- [5]. Gabriel, J. *The Biology of Cancer*. 2^{ème} édition 2007. Page 3, 4.
- [6]. Morère, Jean-François ; Bouillet, Thierry ; Zelek, Laurent Éditions Grund . Livre « le cancer pour les nuls ». Date de parution : 2011 Nbre/N° de page : 295.2011.
- [7]. M. Schneider. *Immunologie et cancer*. *Oncologie*. Septembre 2015, Volume 17, Issue 9, pp 402–404.
- [8]. Osborne BA., G.R., Kindt TJ., Kuby *Immunology*. New York: W.H. Freeman and Company, 2007. 6^{ème} édition.
- [9]. Xavier Dray. *Maladie de Crohn et cancer*. *Hépatogastro*, vol. 15, n°3, mai-juin 2008
- [10]. Yuseff, M.I., et al., How B cells capture, process and present antigens: a crucial role for cell polarity. *Nat Rev Immunol*, 2013. 13(7): p. 475-86.
- [11]. Zabolotny PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014 ;15 :49–63.

Articles

- [12]. Baguley, B.C., Tumor stem cell niches: a new functional framework for the action of anticancer drugs. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2006. 1(1): p. 121-7.
- [13]. Bruno, S., et al., Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology*, 2007. 46(5): p. 1350-6.
- [14]. Chassagnon G, et al. Nouvelle classification TNM des cancers du poumon non à petites cellules. *Rev Pneumol Clin* (2017).
- [15]. Cloutier, Pierre-Luc. Bioaccumulation des BPC, des HAP et des PBDE dans différentes espèces de moules d'eau douce et d'eau marine 2017.
- [16]. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012. 490(7418): p. 61-70.
- [17]. Cullen SP, Martin SJ. Fas and TRAIL 'death receptors' as initiators of inflammation: Implications for cancer. *Semin Cell Dev Biol* (2015).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.01.012>
- [18]. Davoli T, Xu AW, Mengwasser KE et al. Cumulative haploinsufficiency and triplosensitivity drive aneuploidie patterns and shape the cancer genome. *Cell* 2013.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.011>.
- [19]. Domenico Ribatti: The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. *Oncotarget*. 2017 Jan 24 ; 8(4) : 7175–7180. Published online 2016 Oct 18.
doi: 10.18632/oncotarget.12739
- [20]. Garcia-Lora A, Algarra I, Garrido F. MHC class I antigens, immune surveillance, and tumor immune escape. *J Cell Physiol* 2003; 195: 346–355.
- [21]. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, Bosset JF, Cadiot G, Bouché O, Bedenne L. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis*. 2017 Apr ;49(4) :359-367.
- [22]. Giacinti C, Giordano A. RB and cell cycle progression. *Oncogene*. 2006 ;25 :5220–5227.
- [23]. Greene FL, Sobin LH. A worldwide approach to the TNM staging system: collaborative efforts of the AJCC and UICC. *J Surg Oncol* 2009; 99:269–72. Wiley Online Library PubMed Web of Science Google Scholar
- [24]. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations

for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ;28 :2784—95.

[25]. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. 144(5): p. 646-74.

[26]. Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 ; 59 : 15–26.

[27]. John D. Martin. Reengineering the Tumor Microenvironment to Alleviate Hypoxia and Overcome Cancer Heterogeneity Published in *Advance* September 23, 2016, doi: 10.1101/cshperspect. a027094

[28]. John Maciejowski. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. Publié le 18 janvier 2017. doi : 10.1038/nrm.2016.171.

[29]. Kessenbrock, Kai, Wang, Chih-Yang, Werb, Zena, Matrix Metalloproteinases in Stem Cell Regulation and Cancer, *Matrix Biology* (2015), doi:10.1016/j.matbio.2015.01.02

[30]. Komguem L, et al. Étude de réponse histologique du cancer du sein HER2+ après chimiothérapie néoadjuvante associant taxane et trastuzumab. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2016.06.007>

[31]. L.A. McGuinn et al. Cancer and environment : Définitions and misconceptions. *Environmental Research* 2012

[32]. Lorette G, Maruani A. Conséquences cutanées des modifications environnementales. *Presse Med.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.12.001>

[33]. Magdalena Chmiela. Host pathogen interactions in Helicobacter pylori related gastric cancer. Published online 2017 Mar 7. doi: 10.3748/wjg. v23.i9.1521 *Pub Med*

[34]. Martin Felices. Functional NK cell repertoires are maintained through IL-2R α and FasL. *J Immunol.* 2014 Apr 15 ; 192(8) : 3889–3897. Published online 2014 Mar 14. doi: 10.4049/jimmunol.1302601.

[35]. Nathalie Rouas-Freiss, The Dual Role of HLA-G in Cancer. *J Immunol Res.* Published online 2014 Mar 31. doi: 10.1155/2014/359748.

[36]. Razungles J, Cavaillès V, Jalaguier S, Teyssier C. L'effet Warburg. *Med Sci (Paris)* 2013; 29: 1026–1033.

[37]. Ren, D., et al., BID, BIM, and PUMA are essential for activation of the BAX- and BAK-dependent cell death program. *Science*, 2010. 330(6009): p. 1390-3.

[38]. Terme, M., et al., VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res*, 2013. 73(2) : p. 539-49.

[39]. XinYe. Epithelial–Mesenchymal Plasticity: A Central Regulator of Cancer Progression. November 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.07.012>

[40]. Yang, H.I., et al., Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(16) : p. 1134-43.

[41]. Yuliya I. Petrova. Roles for E-cadherin cell surface regulation in cancer. Mol Biol Cell. 2016 Nov 1; 27(21): 3233–3244. doi: 10.1091/mbc. E16-01-0058

Sites Internet

[42]. Afrocancer. Les chiffres de cancer le monde et l’Afrique. Mis à jour le 27 Février 2018 consulté le 20 avril 2018.

<http://www.afrocancer.org/Les-chiffres-du-cancer--Monde-et-Afrique->

[10_1_afrocancer.html](http://www.afrocancer.org/Les-chiffres-du-cancer--Monde-et-Afrique-10_1_afrocancer.html)

Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

II.1. L'immunothérapie antitumorale :

II.1.1. Définition :

Comme son nom l'indique l'immunothérapie regroupe tous les traitements qui sont utilisés afin de renforcer la réponse immunitaire antitumorale et éventuellement, pour éviter l'échappement à l'immunosurveillance avec moins d'effets secondaires. [87]

Afin de permettre la mise en place d'une réponse immunitaire antitumorale, plusieurs stratégies d'immunothérapie anticancéreuse ont été développées, correspondant soit à une immunothérapie passive soit à une immunothérapie active.

II.1.1.1. Immunothérapie active :

L'immunothérapie antitumorale active consiste à administrer des substances qui vont stimuler le système immunitaire de l'organisme afin de détruire les cellules cancéreuses.

En effet, elle se divise en deux : l'immunothérapie non spécifique et l'immunothérapie spécifique d'antigène.

- L'immunothérapie non spécifique se fonde sur l'administration des cytokines qui stimulent la multiplication des cellules immunitaires. Parmi, l'IL-2 approuvé en 1989 pour le traitement du cancer rénal métastatique. [9]
- La vaccination thérapeutique antitumorale ou immunothérapie spécifique repose sur l'induction d'une immunité en injectant avec des LT-CD8 spécifiques des cellules cancéreuses, capables de détruire la tumeur avec un profil de tolérance très satisfaisant. [49] Parmi, les vaccinations curatives : Le vaccin cellulaire Sipuleucel-T (Provenge®) a été approuvé par l'agence américaine des produits alimentaires et médicaments (FDA) en Avril 2010 pour le traitement du cancer de la prostate métastatique. [70]

II.1.1.2. Immunothérapie passive :

L'immunothérapie passive consiste à privilégier, l'organisme du patient cancéreux, par des protéines produites par les cellules du système immunitaire sans nécessairement la stimulation de l'immunité.

L'immunothérapie passive par les anticorps consiste à introduire au patient des immunoglobulines (Ig) dirigées contre les cellules cancéreuses. Particulièrement, les AcM qui ont prouvé leurs efficacités dans le traitement de nombreuses formes de cancers. [48] Tel que le Trastuzumab dans le traitement du cancer métastatique HER 2+ (human epidermal receptor-2). [7]

La réponse immunitaire dans l'immunothérapie passive par rapport à l'active est immédiate et sans mémoire.

Ces deux thérapies présentent moins d'effets secondaires par rapport au chimiothérapie classique. Par contre, ce n'est pas des thérapies qui donnent de bons résultats à tous les coups, du fait de la variabilité d'un patient à un autre. [83] En effet, l'immunothérapie présente des spécificités à savoir la sensibilité des produits et leurs toxicités ainsi leur cout budgétaire élevé par rapport aux autres thérapies, donc son implication est restreinte en Algérie dans son cadre d'AMM européenne et américaine. [8] Cependant jusqu'à aujourd'hui, il y'a 25 AcM qui sont enregistrés en Algérie.

II.2. Les anticorps

II.2.1. Définition :

Les anticorps (Ac) ou Ig sont des glycoprotéines membranaires ou solubles, produites par des cellules spécifiques, les plasmocytes qui sont issus de la différenciation des lymphocytes B.

Les anticorps polyclonaux sont dirigés contre plusieurs épitopes de l'antigène alors que les anticorps monoclonaux sont spécifiques d'un seul épitope de l'antigène.

Les Ac sont présents en permanence dans le corps et circulent dans les principaux liquides de l'organisme : le sang et la lymphe. Ils sont l'un des premiers acteurs de la réponse immunitaire de type humorale. Leur production est induite par la présence de molécules ou micro-organismes reconnus comme non-soi pour l'organisme.

Les Ac en se fixant sur ces structures, ils permettent leur prise en charge par le système immunitaire, ce qui conduit à les neutraliser et/ou les éliminer.

II.2.2. Structure :

Toutes les Ig possèdent un motif structural dénommé « domaine immunoglobuline » ou régions fonctionnelles de 100 à 110 acides aminés. En effet, une unité de base de quatre chaînes polypeptidiques identiques pour toutes les Ig :

- Deux chaînes lourdes ou chaîne H (Heavy).
- Deux chaînes légères ou chaînes L (Light).

Les deux chaînes lourdes sont identiques entre elles en tout point de la molécule, de même que les chaînes légères.

La structure primaire des Ig est organisée en partie ou en région pour chaque chaîne : région constante C terminale et région variable N terminale. Cependant, chaque chaîne lourde comprend 3 ou 4 domaines constants (notés C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} et C_{H4}) et un domaine variable V_H , pour une masse totale d'environ 50 kDa ; ainsi, chaque chaîne légère comprend 1 domaine constant C_L et 1 domaine variable V_L aboutissant à une masse de 25 kDa, de part, un Ac entier monomérique, composé de ses 4 chaînes, présente une masse d'environ 150

kDa. Cette organisation protéique particulière est à l'origine de la structure de base (monomérique) des Ac en forme de « Y » (Figure 5). [60]

En outre, une structure secondaire caractéristique, formée par deux feuillets bêta (β) antiparallèles superposés à la manière d'un sandwich et une structure tridimensionnelle qui lui confère sa fonction (Figure 5). Cette dernière est stabilisée par des interactions entre les chaînes H et les chaînes L grâce aux liaisons covalentes de type disulfure (s-s) et non covalentes (ionique, hydrogène, électrostatique, hydrophobe). [10]

En effet, il existe différents types d'Ac ou isotypes (IgG, IgA, IgM, IgE et IgD) qui diffèrent en termes de séquence et de structure : mais ayant comme élément commun la structure en « Y » décrite ci-dessus.

La partie variable se compose de six régions hypervariables ou CDR (Complementary Determining Regions), formant des boucles entre les régions constantes « charpentes ou FR (Framework) ». Ces six boucles hypervariables, appartenant aux domaines V_L et V_H , peuvent se rapprocher dans l'espace grâce à des interactions non covalentes pour former une zone particulière appelée le paratope, responsable de la liaison de l'Ac à un épitope spécifique. [50]

Les régions hypervariables constituent les bases structurales des sites actifs des Ig qui sont propres à chaque Ac. Dès lors, leurs séquences et leurs organisations spatiales sont responsables de la spécificité d'un Ac pour un épitope. Un Ac possède deux sites de liaison à l'antigène, un au bout de chaque bras, en parlant de la dualité structurale. Par ailleurs, la partie constante se caractérise par une séquence en acides aminés proche d'un Ac à l'autre, avec tout de même des différences en fonction de l'espèce ou de l'isotype.

A la différence de la partie variable, la région constante n'est pas impliquée dans la reconnaissance de l'antigène. Cependant, sa présence est nécessaire pour assurer les fonctions effectrices cytotoxiques des Ac permettant l'élimination des antigènes. Ces fonctions effectrices mettent en jeu le système du complément ou des cellules de l'immunité innée (macrophages, cellules NK, ...etc.) qui peuvent interagir avec les Ig grâce à des récepteurs membranaires spécifiques, les récepteurs au fragment constant (FcRs).

Les Ac peuvent également être caractérisés par différents fragments obtenus par clivage enzymatique à la papaïne ou à la pepsine (Figure 5, partie inférieure).

En effet, La papaïne dissocie les 2 bras formant le « Y » et permet d'obtenir 2 fragments différents : le fragment Fab (Fragment antigen binding) ainsi que le fragment cristallisable (Fc). [57]

En outre, la pepsine digère l'Ac au niveau des ponts disulfures de la région charnière, libérant ainsi le fragment $F(ab)'_2$. [41] La région charnière permet de relier le fragment $F(ab)'_2$ au Fc et apporte également une grande flexibilité à l'Ac qui peut ainsi interagir avec l'antigène dans différents plans de l'espace afin d'exercer sa fonction effectrice. [77]

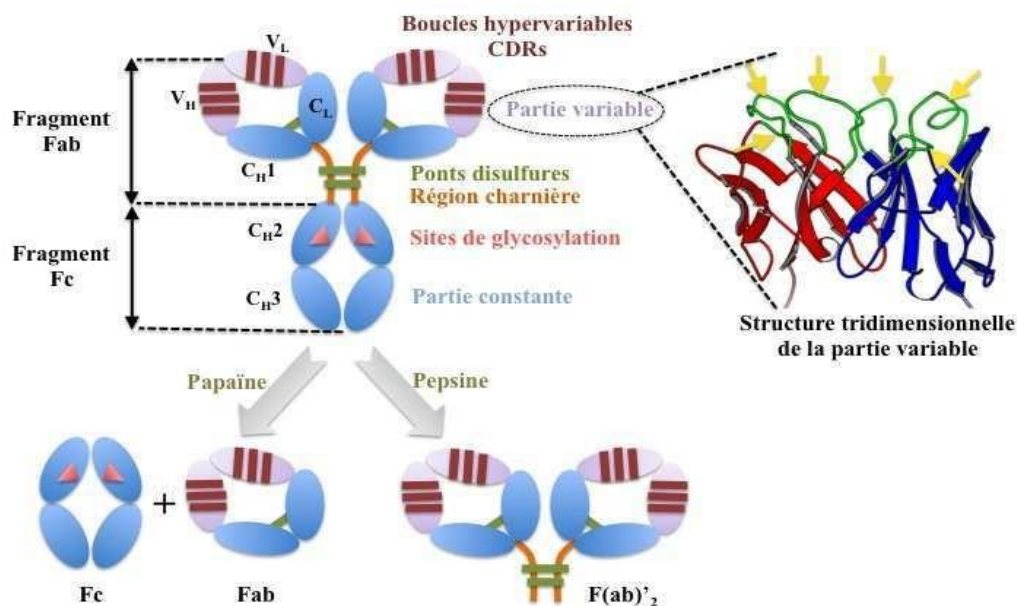


Figure 5 : Structure d'une immunoglobuline. [82]

II.2.3. Classes des anticorps :

Chez l'homme, les Ac se répartissent en cinq classes qui diffèrent par leurs propriétés physicochimiques, leurs structures, leurs concentrations sériques et leurs immunogénicités vis à vis de l'antigène (Figure 6).

C'est d'ailleurs cette dernière caractéristique qui est utilisée pour classer les Ac, on parle de déterminants antigéniques. [71] Il en existe trois types : les déterminants isotypiques, allotypiques et idiotypiques.

Les déterminants antigéniques des chaînes lourdes et légères qui sont portés par les domaines constants sont appelés déterminants isotypiques et permettent de définir les cinq grandes classes et sous classes d'anticorps, correspondant respectivement à la présence de chaînes lourdes de type gamma, alpha, delta, mu et epsilon : : IgG avec quatre sous classe γ (1, 2, 3 et 4) ; et IgA avec deux sous classe, α 1 et α 2, IgD, IgM et IgE. [17] Il existe également des déterminants isotypiques sur les chaînes légères qui se répartissent ainsi en deux groupes : kappa « κ » et lambda « λ ». En effet, les déterminants isotypiques sont présents chez tous les individus d'une même espèce.

Les déterminants allotypiques correspondent aux polymorphismes des gènes codant pour les anticorps d'une même espèce générant ainsi des variants allotypiques entre deux

individus ou groupes d'individus au sein d'une même espèce. En effet, les allotypes sont présents au niveau de certaines régions sur les domaines constants des IgG, IgA et les chaînes « κ ». [79]

Les déterminants idiotypiques sont dus à des séquences uniques présentes dans les domaines variables et hypervariables des chaînes H et L. L'idiotypie est caractéristique d'un Ac lui-même spécifique d'un antigène. [30]

Les cinq classes d'Ac définies grâce aux déterminants isotypiques présentent des structures et des fonctions physiologiques différentes (Figure 6). On trouve des formes monomériques (IgG, D et E) ou multimériques (IgA, IgM), ainsi que des formes circulantes (IgG, A, M, E) ou membranaires (IgD, IgM).

Les IgG sont les plus abondantes dans le sérum (70 % des Ac), elles interviennent principalement dans les réponses immunitaires secondaires. Ainsi, elles participent à la protection de l'organisme vis à vis des pathogènes ou des toxines en induisant leur neutralisation et leur destruction par le complément, les phagocytes ou les cellules cytotoxiques. Les IgG sont également la seule classe à pouvoir traverser la barrière placentaire conférant ainsi une immunité passive au fœtus. [42]

Les IgA représentent environ 20% des Ac sériques et constituent la classe prédominante dans les fluides corporels (salive, larmes, lait maternel, sécrétions nasales, génitales, mucus bronchique, digestif) assurant ainsi la protection au niveau des points d'entrée de l'organisme.

Les IgM représentent environ 10% des Ac sériques ; elles sont les premières Ig exprimées par les cellules B matures (sous forme de monomères membranaires composant le récepteur des cellules B), et apparaissent durant les phases précoces d'une infection.

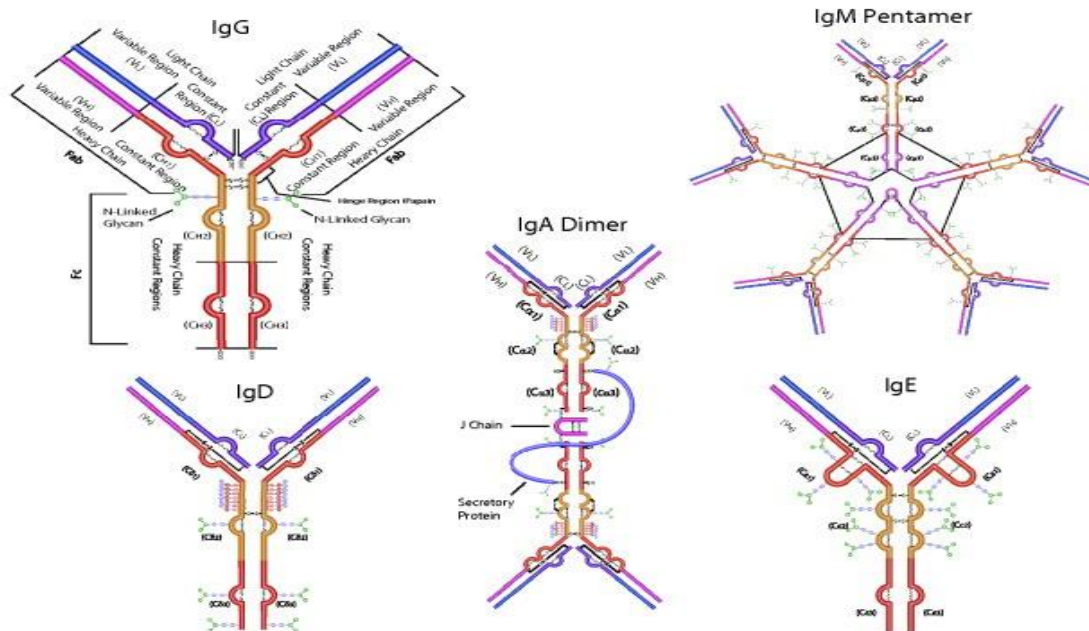
Dans le sérum, les IgM sont sous forme pentamérique (parfois hexamérique), ce qui leur confère une forte avidité permettant une agglutination efficace des antigènes, couplée à une forte capacité d'activation du complément. [3]

Les IgD sont majoritairement membranaires, mais on les retrouve également en faible quantité dans le sérum (< 1% des Ac). Elles sont retrouvées à la surface des LB matures avec les IgM jouant ainsi des fonctions de différenciation cellulaire. [26]

Les IgE sont l'isotype le moins abondant dans le sang. Elles sont impliquées dans les phénomènes allergiques et dans l'immunité antiparasitaire.

Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Dans l'allergie, les IgE fonctionnent via leur interaction avec les récepteurs Fc de type epsilon (FcεR), exprimés principalement à la surface des mastocytes, basophiles, éosinophiles, macrophages, monocytes et plaquettes. La fixation des complexes IgE-allergène sur les FcεR induit le relargage de médiateurs inflammatoires et vasoactifs responsables des symptômes liés à la réaction allergique. [65]



Classes	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Structures	monomère	monomère ou dimère	pentamère	monomère	monomère
Poids moléculaire (kDa)	150	160-350	950	170-180	190
% carbohydrates	2-3	7-11	10-12	9-14	12-13
Sous classes	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\alpha 1, \alpha 2$			
% anticorps totaux sériques	70 50 ($\gamma 1$), 15($\gamma 2$)	20 15($\alpha 1$), 5($\alpha 2$)	10	0,2	0,004
Demi-vie (jours)	21-24 / 7 ($\gamma 3$)	4-7	5-10	0,5	1-5
Passage transplacentaire	Oui	Non	Non	Non	Non
Activation du complément	$\gamma 3 > \gamma 1 > \gamma 2 > \gamma 4$	$\pm (\alpha 1)$	+++		
Fixation au FcR	Fc γ R	Fc α R		Fc δ R	Fc ϵ R
Localisation	sérum	sérum (monomère), mucus (dimère)	sérum, membrane L _B	sérum, membrane L _B	sérum

Figure 6 : Caractéristiques structurales et fonctionnelles principales des différentes classes d'anticorps. [81]

II.2.4. Activités des anticorps

Les Ac représentent la réponse immunitaire humorale de l'organisme contre les antigènes comme ils peuvent activer la réponse cellulaire ou cytotoxique.

Les antigènes présentent généralement de nombreux épitopes et sont donc reconnus par un large nombre d'Ac présents sur les lymphocytes B. Une fois activés et différenciés, ces lymphocytes B déclenchent une réponse de type polyclonale. Plusieurs Ac dirigés contre plusieurs épitopes d'un même antigène seront sécrétés en même temps. [5]

La dualité fonctionnelle des Ig se traduit par la présence de deux parties.

II.2.4.1. Fonction de reconnaissance :

Par la fixation de l'antigène (épitope) au domaine Fab de l'Ac (paratope). Elle a pour rôle de bloquer son activité biologique, c'est le cas lors de la neutralisation d'antigène soluble (toxines par exemple), mais peut aussi avoir un rôle indirect en activant les fonctions effectrices de l'Ac via la cytotoxicité.

II.2.4.2. Fonctions effectrices :

La région Fc assure les fonctions effectrices de l'Ac en activant plusieurs voies cytotoxiques. Il existe deux types de cytotoxicité : la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) (Figure 7).

II.2.4.2.1. Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) :

Le fragment Fc de l'Ac se lie à son récepteur spécifique, le FcR, présent à la surface de cellules intervenant dans la défense immunitaire, comme les cellules NK (Natural Killer), les macrophages ou les neutrophiles. Cela conduit à une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), caractérisée par la phagocytose ou la lyse de l'antigène (Figure 7). [6]

L'interaction Fc-FcR peut également entraîner d'autres types de signaux comme la libération de médiateur de l'inflammation, l'activation des cellules B ou encore la phagocytose, c'est la réponse ADPC (Antibody Dependent Cellular Phagocytosis).

II.2.4.2.2. Cytotoxicité dépendante du complément (CDC) :

Le fragment Fc de l'Ac se fixe à la molécule C1q qui déclenche ensuite la cascade d'activation du complément, pour aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) qui finit par lyser la cellule cible (Figure 7). [31]

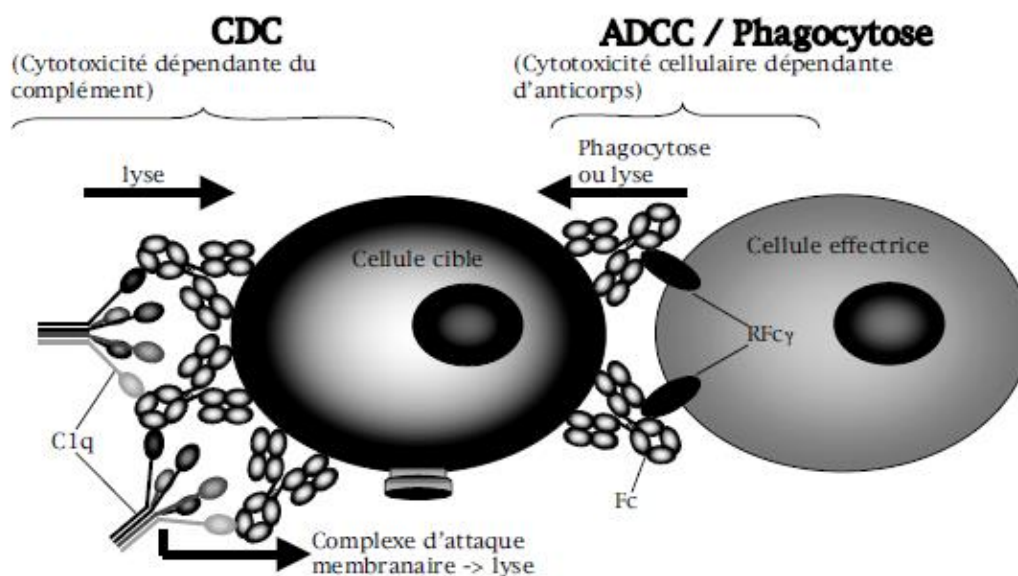


Figure 7 : Les fonctions effectrices de l'anticorps.

II.3. Historique et production des anticorps monoclonaux

II.3.1. Historique :

La première utilisation des Ac en thérapie remonte à la fin du 19^{ème} siècle, puisque dès 1890, Emil von Behring et Shibasaburo Kitasato puis Emile Roux réalisèrent des essais cliniques en utilisant du sérum d'animaux. Ils ont découvert que le sérum d'animaux, ayant subi au préalable des injections de la toxine diphtérique, conférait à l'homme une protection contre la diphtérie. [27] De part, l'activité neutralisante du sérum fut rapidement attribuée aux Ac qui est un terme initialement utilisé par Paul Ehrlich en 1891, la gamma globulines du sérum, dont la structure fut élucidée partiellement en 1950 par Rodney Porter. [54] Face à cette découverte, la sérothérapie naissait, une véritable révolution thérapeutique et médicale, encore utilisée aujourd'hui pour neutraliser des toxines (tétanos, botulisme, diphtérie) ou des morsures venimeuses.

Parallèlement, en 1948, Astrid Fagreaus montra que des cellules B spécialisées, les plasmocytes, étaient responsables de la biosynthèse des Ac in vivo. [28] Ensuite, se sont succédées différentes avancées techniques ; en particulier des travaux de Georges Barski sur la production de cellules hybrides [11], de Michael Potter sur l'établissement de lignées myélomateuses murines in vitro [55], de Yoshio Okada sur la fusion cellulaire par le virus de Sendai et de John Littlefield sur les cellules comportant des déficiences enzymatiques. [43]

C'est dans ce contexte, qu'en 1975, César Milstein et Georges Köhler (Figure 8) réussirent à développer une méthode permettant la production des Ac in vitro à partir d'un hybridome résultant de la fusion entre les lymphocytes B provenant d'une souris immunisée avec un myélome murin immortalisé déficient en une enzyme l'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT). [40]



Figure 8 : Prix Nobel en Physiologie de médecine de 1984. Georges J.F. Köhler et César Milstein (de gauche à droite).

II.3.2. Technique d'hybridation cellulaire :

En effet, la technique d'hybridome de Milstein et Köhler repose sur Cinq étapes (Figure 9) :

II.3.2.1. Immunisation des animaux :

II.3.2.1.1. Choix de l'animal :

La souris reste l'animal le plus utilisé, car le génome des souris présente environ 95% d'homologie avec celui de l'homme. De plus, les souris sont des animaux de petites tailles et faciles à élever ainsi, elles ont une durée de vie courte et se reproduisent facilement.

II.3.2.1.2. Protocole :

L'immunisation primaire de l'animal est réalisée par des injections de fortes doses d'antigène par voie intraveineuse (IV) ou péritonéale sur quatre semaines environ. Afin de stimuler le système immunitaire de l'animal, la première injection est effectuée en présence d'adjuvant complet de Freund (mélange d'huile minérale, qui a pour but de freiner la diffusion de l'antigène prisonnier dans l'huile, produisant ainsi un effet retard également, un mélange de mycobactéries tuées qui génèrent une réaction inflammatoire avec granulome). Cependant, une injection IV de quatre à Cinq fois la dose initiale est administrée trois jours avant la fusion, afin d'amplifier et de stimuler le système immunitaire de l'animal.

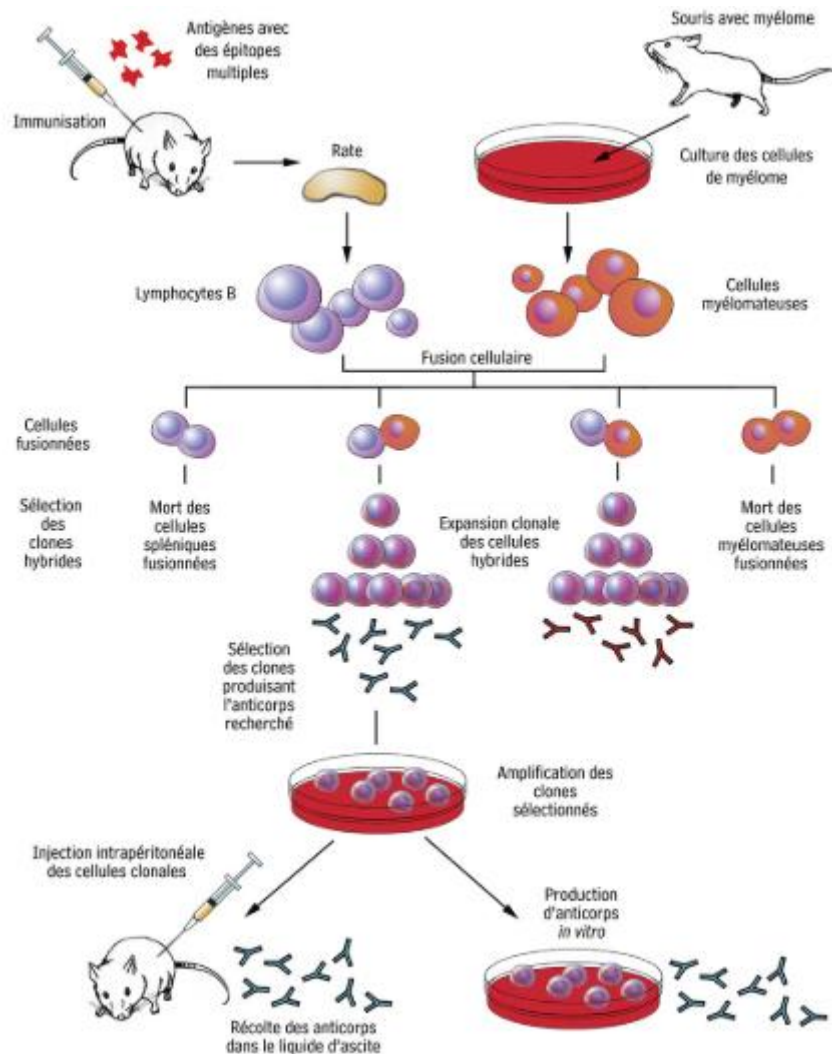


Figure 9 : Production des anticorps monoclonaux technique d'hybridation cellulaire de Köhler et Milstein.

II.3.2.2. Fusion :

Le but de cette étape est de fusionner les lymphocytes B murins (producteurs d'Ac) extraits de la rate avec les cellules myélomateuses (cellules cancéreuses) de la même espèce immortalisé (capacité de se diviser indéfiniment).

Généralement, la cellule myélomateuse utilisée a subi, au préalable, une double mutation qui lui fait perdre la capacité de sécréter des Ig et la prive de la faculté de produire l'HGPRT, une enzyme qui intervient dans la synthèse d'ADN et ARN (acide ribonucléique).

L'étape de fusion se fait selon deux méthodes principales : l'utilisation d'un agent fusionnant, ou l'électrofusion cellulaire.

II.3.2.2.1. Agent fusionnant :

Initialement, la fusion a été réalisée grâce au virus de Sendai (présentant un pouvoir hémagglutinant, et fusionnant). Cependant, afin de prévenir son pouvoir infectieux et d'améliorer le temps de fusion, il est remplacé par le polyéthylène glycol (PEG) qui agit par diminution des charges négatives de surface, ce qui provoque l'affaiblissement des forces de répulsion et donc, un meilleur contact entre les cellules.

II.3.2.2.2. Electrofusion cellulaire :

Le principe de l'électrofusion cellulaire repose sur la formation de pores transitoires dans la membrane cellulaire sous l'effet d'un champ électrique alternatif de haute fréquence.

Les rendements en hybridomes viables sont moins satisfaisants que ceux obtenus par le PEG. Ainsi, la fusion par le PEG est celle utilisée en laboratoire.

II.3.2.2.3. Sélection des cellules hybrides :

En première phase après la fusion les cellules hybrides (hybridomes) sont séparées des autres cellules en plaçant le mélange dans un milieu de culture sélectif hypoxanthine, aminoptérine et thymidine (HAT), où seuls les hybrides peuvent survivre. Donc, la sélection des hybridomes met à profit le déficit enzymatique des cellules de myélome en HGPRT.

En effet, l'addition de l'aminoptérine bloque la synthèse endogène des bases puriques et pyrimidiques des cellules myélomateuses non fusionnées, permettant d'induire la mort de ces cellules. De plus, en absence de l'enzyme HGPRT, les cellules de myélome ne peuvent utiliser l'hypoxanthine exogène pour synthétiser les purines, donc elles meurent.

Tandis que, les hybridomes, non déficitaires en cette enzyme qui est apportée par les lymphocytes B sensibilisés, peuvent utiliser l'hypoxanthine et la thymidine dans la voie exogène afin de synthétiser l'ADN et l'ARN nécessaires à la vie et à la multiplication des cellules d'hybridome. Suite à une période de sélection dans le milieu HAT, les hybridomes se développent en colonies.

II.3.2.2.4. Screening des cellules productrices d'Ac :

La lignée de cellule de l'hybridome productrice d'Ac doit être isolée avant sa mise en culture. La sélection des hybridomes producteurs d'AcM spécifiques se fait par des tests d'activité Ac dans le surnageant de la culture. Les méthodes utilisées sont la radioimmunologie (RIA), la révélation immunoenzymatique (ELISA), l'hémagglutination, l'immunofluorescence indirecte. Ces tests sont généralement effectués entre 9 et 11 jours après la fusion.

II.3.2.5. Clonage des hybridomes sécréteurs :

II.3.2.5.1. Clonage par dilution limite :

Le principe de la méthode repose sur la distribution de la suspension cellulaire dans des plaques multi-puits, pour qu'on puisse s'attendre statistiquement à une seule cellule par puits. Cette méthode est une procédure en trois temps. La première série de dilutions permet de sélectionner les cellules qui sécrètent en grande quantité l'Ac. La deuxième série de dilutions permet de sélectionner les lignées cellulaires à partir d'une seule cellule. La troisième série de dilutions permet de vérifier le clonage. Cette méthode est la plus utilisée en laboratoire car elle est peu onéreuse.

II.3.2.5.2. Clonage sur gel d'agarose :

Le but est de faire croître les cellules dans un milieu solide. En effet, il existe une variété de gels qui permet la croissance des cellules après addition de facteurs appropriés (sérum, acides aminés, antibiotiques...). Les cellules se divisent et forment des foyers sur le gel d'agarose qui ressemblent à des petites sphères. Comme le milieu est semi solide, ces petites boules peuvent être prélevées à l'aide d'une pipette et placées dans une plaque de puits de culture.

II.3.3. Production :

Le but de cette étape est de faire proliférer l'hybridome sélectionné dans des meilleures conditions afin de produire suffisamment d'Ac. En effet, la production à grande échelle d'AcM repose sur la culture des hybridomes in vivo ou in vitro.

II.3.3.1. Production in vivo : procédé de l'ascite

Le procédé de l'ascite implique l'injection intrapéritonéale ou sous-cutanée tout d'abord de pristane (huile minérale) chez une souris ou un rat, provoquant ainsi une irritation de la cavité abdominale mais pas encore d'ascite.

Une à trois semaines après, les hybridomes (10^6 à 10^7 cellules) sont injectés dans le péritoine des souris. Au cours des 10 à 25 jours suivants, la tumeur se développe dans toute la région péritonéale sous forme d'ascite et, durant le processus de multiplication, les cellules produisent des quantités importantes d'AcM. Lorsque l'ascite a atteint un certain volume, l'abdomen est ponctionné avec une aiguille. En effet, une seule souris produira 10 à 20 ml de liquide d'ascite contenant environ 10 mg/ml d'AcM.

La culture en ascite permet une production de petites quantités d'AcM. Cette production in vivo présente cependant plusieurs inconvénients, notamment :

- La petite taille de la souris et la présence de nombreuses enzymes protéolytiques dans l'ascite.

- Le liquide de l'ascite contient un mélange de protéines dont certaines sont des Ig.
 - Le problème éthique de l'utilisation des animaux et de l'injection de cellules cancéreuses.
- De ce fait, La production in vivo devient de plus en plus une technique obsolète.

II.3.3.2. Production in vitro : procédé par culture cellulaire

La production in vitro est basée sur la culture des hybridomes dans des milieux de culture définis. Le milieu ajouté pour la nutrition des cellules contient du sérum de veau fœtal.

Cependant, après l'adaptation des lignées de cellules, on peut utiliser un milieu exempt de sérum, et donc éliminer le risque de contaminations accidentelles par des micro-organismes présents dans le sérum. Afin d'accélérer la division, des cellules nourricières sont incorporées au milieu.

En effet, malgré l'avantage qu'elle présente par l'absence de contraintes légales à l'utilisation d'animaux et de contaminations. Néanmoins, toutes les lignées d'hybridome ne se cultivent pas in vitro avec le même succès. Quelques-unes exigent un milieu de culture et des facteurs de croissance très spécifiques. Aussi, le surnageant des cultures de cellules contient les Ac, mais à une concentration beaucoup plus faible que l'ascite. Cependant, la présence de protéines étrangères provenant par exemple du sérum de veau fœtal et la faible concentration en Ac rendent nécessaires le rinçage et la concentration du surnageant, ce qui est techniquement difficile et onéreux.

II.3.4. Purification et conservation :

La purification peut se faire de différentes manières, comme par exemple la chromatographie par filtration sur gel, chromatographie par échange d'ions ou par précipitation au sulfate d'ammonium. Cependant, la conservation des AcM est obtenue par congélation d'une partie du clone dans une ampoule placée dans l'azote liquide. Tandis que, l'autre partie du clone est maintenue en activité ; sa durée de vie est de plus de 20 ans.

Depuis 1975, la découverte de Köhler et Milstein a été largement utilisée pour générer des AcM utilisés en recherche, pour le diagnostic médical et pour la thérapie de diverses pathologies.

En 1986, le premier AcM thérapeutique murin approuvé par la food and drug administration (FDA), le Muromonab (Orthoclone OKT3™), qui est dirigé contre le récepteur CD3 des lymphocytes T et il s'est révélé efficace pour limiter les réactions inflammatoires à l'origine des rejets lors des transplantations d'organes. [23]

Par la suite, le développement d'autres Ac fut relativement décevant et a été limité à cause de la présence d'effets secondaires importants.

II.3.5. Les différentes générations d'anticorps thérapeutiques :

Compte tenu des effets secondaires importants dus à l'utilisation des Ac thérapeutiques murins, il a été indispensable de développer d'autres types d'Ac « plus humains ». Pour pallier à ces problèmes, les progrès des technologies liées à l'ADN recombinant et à

l'ingénierie des protéines ont permis de générer successivement des Ac chimériques, humanisés puis totalement humains, redonnant ainsi un nouvel essor à l'utilisation thérapeutique des AcM (Figure 10).

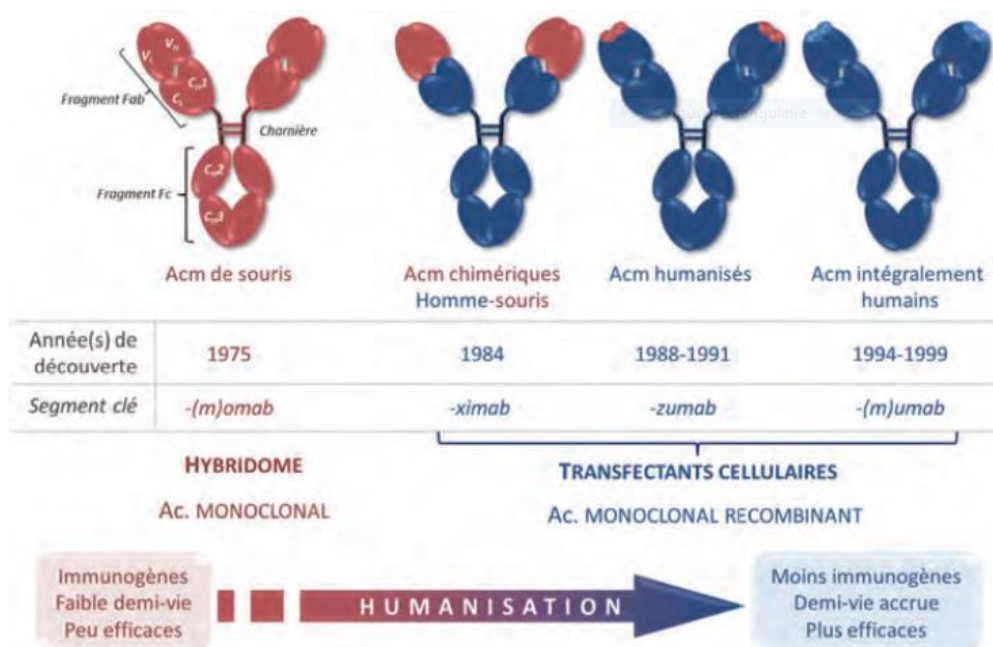


Figure 10 : Les différentes générations d'anticorps thérapeutiques.

II.3.5.1. Les anticorps monoclonaux murins :

Les premières applications thérapeutiques sont apparues en 1986, avec le premier AcM murin le Muromonab (Orthoclone OKT3®) qui été le seul Ac murin « nu » (non conjugué) à avoir démontré une activité clinique, mais d'autres ont par la suite été utilisés comme vecteurs de radio-isotopes, soit pour l'imagerie (immunosciintigraphie), soit pour la thérapeutique. [23]

C'est le cas de deux Ac murins indiqués dans les LNH : le Tositumomab Iodine (Bexxar®) et l'Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) qui ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) respectivement en 2003 et en 2004. [73]

Cependant, l'amélioration des Ac est rapidement devenue une nécessité car de nombreux échecs cliniques en particulier pour le traitement des cancers ont été démontré. Ces échecs répétés avaient pour principale cause l'origine murine des Ac utilisés, qui induisent constamment la formation d'Ac humains dirigés contre les Ac murins (HAMA). [61]

Cette xéno-immunisation entraînent une élimination rapide des Ac murins et des effets adverses parfois fatals. De plus, les Ac murins ont une demi-vie courte dans le sérum, ainsi qu'une capacité limitée pour recruter des effecteurs cellulaires ou les protéines impliquées

dans la réponse immune et réaliser une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC) ou une cytotoxicité cellulaire dépendante du complément (CDC).

Les inconvénients mentionnés ci-dessus ont limité les Ac murins à un traitement aigu et empêchent leur usage en traitement de longue durée.

II.3.5.2. Les anticorps monoclonaux recombinants chimériques et humanisés :

Les progrès de la biotechnologie ont permis l'humanisation progressive des AcM murins et ainsi de pallier la majorité de leurs inconvénients.

II.3.5.2.1. Les anticorps monoclonaux recombinants chimériques :

Les Ac chimériques sont composés de parties constantes humaines et de parties variables murines (Figure 3) et sont obtenus par ingénierie moléculaire.

Les ADN codant les régions variables des Ac murins (produits par la technique des hybridomes) sont isolés et associés aux ADN codant les régions constantes d'une IgG humaine. On utilise pour cela un (ou deux) vecteur(s) d'expression contenant les ADN codant les chaînes lourdes et légères (généralement IgG1 et C kappa) et dans lesquels les parties variables VH et VL de souris sont insérées, tout en respectant le cadre de lecture. [51]

Une telle construction permet d'obtenir des Ac hybrides composés à 75% de la séquence humaine de l'Ig, pouvant interagir avec les cellules effectrices tout en conservant leur spécificité et leur affinité pour l'antigène.

En 1995, le premier Ac chimérique (Fab) mis sur le marché fut l'Abciximab (Reopro®) est indiqué dans le traitement de maladies cardiovasculaires comme anti-coagulant. Depuis, sept Ac chimériques ont été approuvés dont un en 2012, le Brentuximab Vedotin (Adcetris™), qui est un anticorps chimérique conjugué à une toxine (l'auristatine) indiqué pour le traitement des lymphomes.

Les AcM chimériques enregistrés en Algérie sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 3 : Les anticorps monoclonaux chimériques thérapeutiques enregistrés en Algérie.

DCI	NC	Indications	Laboratoire	AMM
Abciximab	Clotinab® (Bs)	-Interventions coronariennes -Angor instable	Isu Abxis co, LTD	02/05/1995
Rituximab	Mabthera® (Re)	-LNH -LLC	Roche Pharma	02/06/1998
Basiliximab	Simulect® (Re)	-Prévention des rejets aigus du transplantaion	Novartis Pharma	09/10/1998
Cétuximab	Erbiximab® (Re)	-CCRM à gène RAS non muté et exprimant l'EGFR	Merck KG	02/02/2007
Infliximab	Remicade® (Re) Remsima® (Bs)	-PR -Maladie de Crohn -Rectocolites hémorragiques -Spondylarthrite ankylosante -Rhumatisme psoriasique -Psoriasis	Janssen Biologics Hikma Pharmaceuticals	13/08/1999 10/09/2013
Brentuximab Vedotin	Adcertis® (Re)	-LH -LAGC	Tekda Pharma	25/10/2012

DCI : dénomination commune internationale **NC** : nom commercial **Re** : référence
Bs : biosimilaire **LNH** : lymphome non hodgkinien **LLC** : leucémie lymphoïde chronique
CCRM : cancer colorectal métastatique **EGFR** : Epidermal growth factor receptor **PR** : polyarthrite rhumatoïde
LH : lymphome hodgkinien **LAGC** : lymphome anaplasique à grandes cellules systémique

Bien que les Ac chimériques soient moins immunogènes que les Ac totalement murins, ils peuvent tout de même induire des réactions immunitaires de type anticorps humains anti-chimérique (HACA). [36] De ce fait, l'optimisation du degré d'humanisation des AcM est devenue indispensable.

II.3.5.2.2. Les anticorps monoclonaux recombinants humanisés :

Les Ac humanisés possèdent encore moins de séquences d'origine murine que les Ac chimériques. En effet, ils sont constitués de 90% de séquences humaines, dans lesquelles seules les régions hypervariables (CDR) (régions en contact étroit avec l'antigène) sont d'origine murine. [39] Ces Ac humanisés sont obtenus par greffage des régions hypervariables CDR « CDR grafting » des Ac de souris sur des régions variables plus conservées « FR » des VH et VL humaines. Cette technique d'humanisation est très délicate quant à la prédiction des acides aminés à substituer (Figure 11).

Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Une autre approche d'humanisation, appelée « resurfacing », consiste au contraire à ne changer que certains acides aminés des régions conservées du domaine variable murin pour lui donner un profil plus humain. [56]

Le premier Ac humanisé mis sur le marché en 1997 fut le Daclizumab (Zenapax®), dirigé contre le récepteur de l'IL-2, il est indiqué pour la prévention des rejets d'allogreffes rénales. [67]. Les AcM humanisés enregistrés en Algérie sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Les anticorps monoclonaux humanisés thérapeutiques enregistrés en Algérie.

DCI	NC	Indications	Laboratoire	AMM
Bévacizumab	Avastin® (Re)	-CCRM -CSm à HER2 négatif -CBNPC -Cancer Epithéliale de l'ovaire. -Cancer Péritonéale primitif	Roche pharma	12/01/2005
Eculizumab	Soliris® (Re)	-HPN -Syndrome hémolytique et urémique atypique	Alexon Europe	20/062007
Natalizumab	Tysabri® (Re)	-Traitement de fond du SEP	Biogen IDEC	27/06/2006
Nimotuzumab	Cimaher® (Re)	-Cavum	Cuba laboratoire	19/02/2002
Omalizumab	Xolair® (Bs)	-Asthme allergique persistant sévère	Novartis Pharma	25/10/2005
Ranibizumab	Lucentis® (Re)	-DMLA	Novartis Pharma	22/01/2007
Tocilizumab	Actemra® (Re)	-PR	Roche Pharma	16/01/2009
Trastuzumab	Herceptin® (Re)	-CSm à HER2 + -CCRM à HER2 +	Roche Pharma	28/08/2000
	Hertraz® (Bs)		Mylan Laboratoires Limited	ND
	Canmab® (Bs)		Biocon Limited	ND
	Herceptin®(SC)		Roche Pharma	26/08/2013
Pertuzumab	Perjeta®	- CSm à HER2 + en 1 ^{ère} ligne	Roche Pharma	04/03/2004

		-Traitement néoadjuvant du CSm		
--	--	--------------------------------	--	--

CBNPC : cancer bronchique non à petite cellules **HPN** : hémoglobinurie paroxystique nocturne
SEP : sclérose en plaque **DMLA** : dégénérescence maculaire liée à l'âge **CSm** : cancer du sein métastatique
HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 **ND** : non déterminé

Actuellement, les Ac thérapeutiques humanisés sont la classe d'Ac la plus présente sur le marché et leur tolérance est généralement satisfaisante.

II.3.5.3. Les anticorps monoclonaux recombinants entièrement humains :

Les Ac totalement humains sont constitués exclusivement de séquences d'origine humaine. Ces Ac sont dits invisibles ou transparents pour le système immunitaire des patients ainsi, ils évitent les réactions immunitaires observées dans le cas des Ac murins, chimériques et humanisés. [36]

Durant les trente dernières années, plusieurs stratégies ont été envisagées et développées pour produire des AcM humains. Trois principales approches existent aujourd'hui : les souris transgéniques, le phage display et l'utilisation des lymphocytes B humains (Figure 11). Le phage display et les souris transgéniques sont les deux techniques majoritairement utilisées pour produire des AcM thérapeutiques. L'utilisation des lymphocytes B humains existe, mais pose des problèmes et reste encore au stade de recherche et d'optimisation.

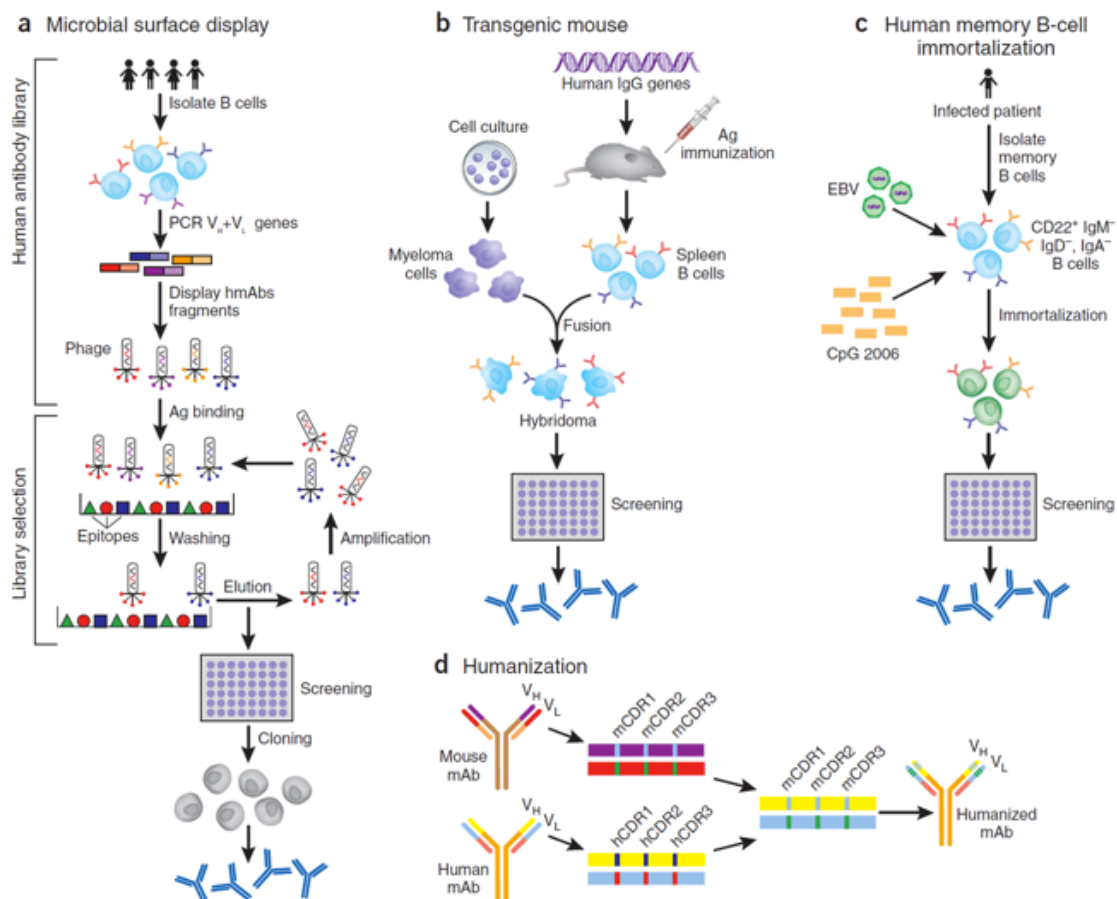


Figure 11 : Méthodes de production des anticorps monoclonaux humanisés et entièrement humains

II.3.5.3.1. Souris transgénique « Xenomouse » :

Les Ac humains peuvent être produits à partir de souris transgéniques dont les gènes endogènes codant pour les Ig ont été remplacés par ceux codant pour des Ig humaines. [44] Après immunisation de ces souris avec l'antigène, on peut obtenir des Ac humains en suivant la technique classique des hybridomes décrite par Köhler et Milstein (Figure 11).

II.3.5.3.2. Phage display :

Le phage display nécessite la constitution d'une banque de fragments variables (VL et VH), à partir de LB de donneurs naïfs ou immunisés, qui vont être associés au hasard puis exprimés à la surface de phages filamenteux. [47]

Ces petits fragments, regroupant seulement les régions variables lourdes et légères, sont appelés scFv (single chain variable fragment) et constituent une des plus petites unités capables de se lier avec l'antigène. [35]

Les phages sont ensuite évalués pour leur capacité à lier l'antigène par ELISA. Les phages non réactifs sont éliminés par lavages tandis que les phages spécifiques sont retenus par l'antigène, élués, puis amplifiés via l'infection de bactéries compétentes.

Cette étape est répétée plusieurs fois pour enrichir le mélange en phages ayant une forte affinité avec la cible (Figure 11).

L'avantage des Ac humains produits par les souris transgéniques est que ces Ac du fait de l'environnement *in vivo*, ils ont déjà subi les étapes de maturation et de commutation. De ce fait, ils n'ont pas besoin de les subir *in vitro* contrairement au phage display.

Cependant, la technique des souris transgéniques est une technique coûteuse et protégée par des brevets. En effet, chez les souris transgéniques la réponse immunitaire après immunisation avec une cible est plus faible que chez les souris classiques, ce qui engendre un nombre d'immunisation plus important et un coût élevé. Néanmoins, la technique de phage display présente un temps et un coût de production élevé dû à des étapes d'optimisation importantes.

Le premier AcM issu de la technique phage display est l'Adalimumab (Humira®) anti-TNF alpha, mis sur le marché en 2003.

II.3.5.3.3. L'utilisation des lymphocytes B humains :

La dernière méthode permettant l'obtention d'Ac humains passe par l'immortalisation de lymphocytes B mémoires issus d'individus exposés à l'antigène. Les L_B mémoires sont isolés à partir des leucocytes du sang périphérique puis immortalisés à l'aide du virus Epstein Baar (EBV) en présence de séquences oligonucléotidiques immunostimulatrices « CpG ». [64] Les cellules transformées sécrétant des Ac sont ensuite sélectionnées et isolées par dilutions limites, ce qui conduit à la production d'AcM totalement humains (figure 11).

L'obtention d'Ac humains grâce à l'utilisation de lymphocytes B humains reste pour le moment au stade de la recherche et nécessite diverses mises au point.

Cependant, cette stratégie ouvre des perspectives intéressantes notamment dans le cadre de l'immunisation *in vitro*.

Les AcM humains enregistrés en Algérie sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Les anticorps monoclonaux humains thérapeutiques enregistrés en Algérie.

DCI	NC	Indications	Laboratoire	AMM
Adalimumab	Humira® (Re)	-PR -Arthrite juvénile idiopathique -Maladie de crhon -Psoriasis	Abbvie	08/09/2013
Denosumab	Prolia® (Re)	-Ostéoporose	Amgen Europe	26/05/2010

II.3.5.4. Les anticorps monoclonaux optimisés :

Une des préoccupations majeures avant les années 2000 était d'obtenir des AcM thérapeutiques mieux tolérés chez l'homme. Ce défi a été relevé, au moins en partie, avec le développement des Ac humanisés et humains qui sont généralement bien tolérés.

Depuis, les efforts ont porté sur l'optimisation des propriétés fonctionnelles et/ou biochimiques des Ac afin d'améliorer leur efficacité et leur sureté clinique. [1]

Ces propriétés incluent l'affinité, la spécificité, les fonctions effectrices, la pharmacocinétique, l'immunogénicité et la toxicité globale. Ces caractéristiques pharmacologiques peuvent être modulées de façon à jouer sur l'architecture moléculaire des Ac : mutation des CDR, changements d'isotype, ingénierie et glycoingénierie du fragment Fc, ingénierie de la région charnière, format de l'Ac (taille, multivalence, multi-spécificité, conjugaison à d'autres molécules ou particules) (Figure 12).

Ainsi, on assiste actuellement au développement d'Ac dits optimisés, combinant les avantages apportés par l'humanisation et ceux générés par l'ingénierie structurale des Ac thérapeutiques.

Parmi, ces Ac optimisés on cite Tositumomab (Bexxar®) (marqué à l'iode 131) approuvé par la FDA en 2003 dans le traitement des lymphomes non hodgkinien. [38]

Ainsi, un nouveau AcM conjugué récemment enregistré en Algérie le Kadcylla® Trastuzumab emtansine qui a obtenu son AMM en novembre 2013 dans le traitement du cancer du sein métastatique à HER 2 positif en deuxième ligne.

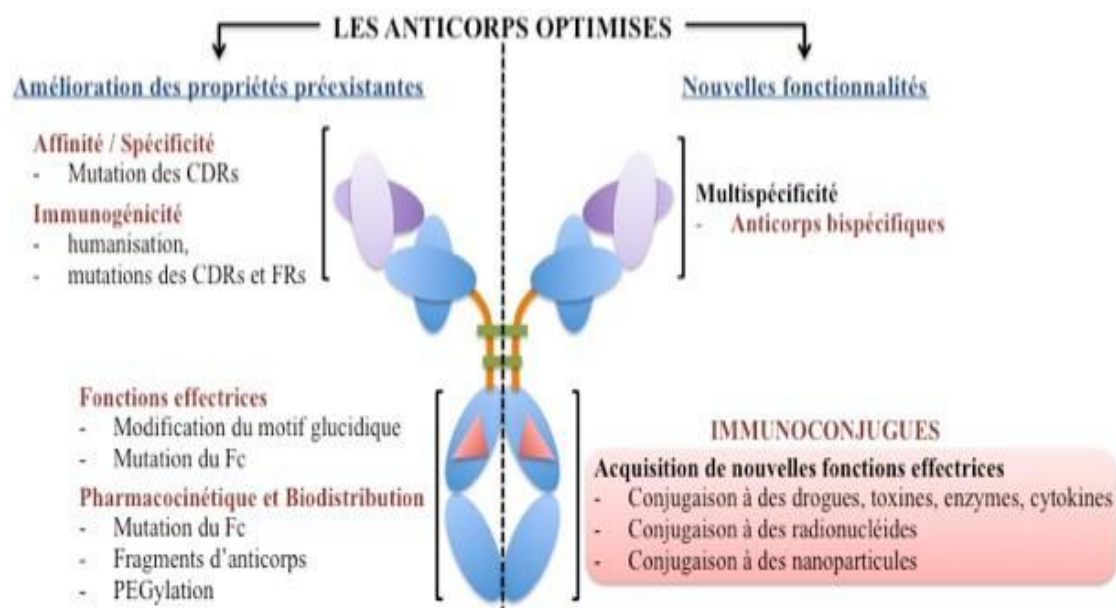


Figure 12 : Les Stratégies d'optimisation des anticorps monoclonaux.

II.4. Nomenclature des anticorps monoclonaux

Les AcM ont une nomenclature très différente des autres molécules habituelles, elle est complexe mais rationnelle et prévisible avec une succession de syllabes, donnant chacune un renseignement précis sur le produit.

Tous les AcM utilisés en thérapeutique ont une dénomination commune internationale (DCI) qui se termine par le suffixe « mab » pour « Monoclonal anti body ». [85]

Depuis, le développement et l'utilisation clinique des AcM qui ont connu un essor spectaculaire ; l'adoption de la nomenclature, dans les DCI est devenu indispensable.

Des suffixes spécifiques permettant de reconnaître immédiatement la source et la cible de l'AcM. [80] Les Ac murins prennent le suffixe « o-mab », et « xi-mab » pour les Ac chimériques, « zu-mab » pour les Ac humanisés et « u-mab » pour les Ac totalement humains (Tableau 6).

Tableau 6 : Nomenclature internationale des différentes AcM thérapeutiques. [59]

Type d'Ac	Suffixe	% Humanisation	Antigénicité	Exemple
Murins	-momab	0		Muromonab (Orthoclone®) Ibridomomab (Zevalin®)
Chimériques	-ximab	60-70	+	Infliximab (Remicade®) Rituximab (Mabthera®)
Humanisés	-zumab	>90	±0	Trastuzumab (Herceptin®) Bévacizumab (Avastin®)
Humains	-mumab	100	±0	Adalimumab (Humira®)

La syllabe précédant l'origine oriente également vers l'organe-cible (Tableau 7). Cette nomenclature est adoptée par l'OMS.

Tableau 7 : Nomenclature internationale détaillée des différentes catégories des AcM thérapeutiques. [59]

Préfixe	Cible	Source	Suffixe	Exemple DCI/NC	
Variable	-O(s)- os	-u- Homme	mab	-Denosumab (Prolia®)	
	-Vi(r)- virus				
	-bac(c)- bactérie	-o- Souris			
	-li(m)- immunitaire				
	-le(s)- infection	-a- Rat			-Palivizumab (Synagis®) , Tocilizumab (Roactemra®)
	-ci(r)- cardiovasculaire				-Abciximab (Reopro®)
	-mu(l)- musculosquelettique	-e- Hamster			
	-ki(n)- interleukine				-Canakinumab (Ilaris®)
	-co(l)- tumeur colique				
	-me(l)- mélanome	-i- Primate			
	-ma(r)- tumeur mammaire				
	-go(t)- tumeur testiculaire	-x- chimérique			
	-go(v)- tumeur ovarienne				
	-pro(o)- tumeur prostatique				
	-tu(m)- tumeur divers	-zu- Humanisé			-Cétuximab (Erbix®)
	-neur(r)- système nerveux				
-tox(a)- toxine comme cible	-axo- hybride rat/murin				

II.5. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Comme pour les médicaments classiques, la pharmacocinétique des AcM est étudiée lors des phases initiales de leur développement clinique (phases I et II).

Cependant, pour de nombreux AcM actuellement sur le marché, la relation entre la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) est mal connue, en effet l'optimisation de l'utilisation thérapeutique des AcM est devenu une nécessité. Ce besoin d'amélioration du schéma posologique est particulièrement net en cancérologie.

Les AcM sont des protéines de haut poids moléculaire, caractérisées par leur hydrophilie. Leur devenir dans l'organisme est différent de celui des médicaments classiques, on décrit des phases d'absorption, de distribution et d'élimination. [84]

II.5.1. Administration :

La majorité des AcM sont administrés par voie intraveineuse (IV). Cette voie permet l'injection de larges volumes et un passage systémique rapide et complète.

Cependant, certains d'entre eux tels que l'Adalimumab, l'Omalizumab et le Palivizumab sont administrés par voie sous-cutanée (SC) ou intramusculaire (IM).

La cible est constituée par une protéine circulante dans le sang ou la lymphe par exemple : le facteur tumoral nécrotique α (TNF- α) pour l'Infliximab ou une protéine cellulaire circulante et/ou localisée à certains organes par exemple : CD20 lymphocytaire pour le Rituximab, HER2 de cellule tumorale mammaire pour le Trastuzumab.

II.5.2. Absorption et distribution :

En général, après administration SC, les macromolécules d'une taille supérieure à 16 kDa sont majoritairement absorbées par le système lymphatique alors que celles d'une taille inférieure à 2 kDa sont majoritairement absorbées par les vaisseaux sanguins. [66]

L'absorption des AcM est lente avec une PK non linéaire saturable avec la dose. La demi-vie augmente avec le niveau d'humanisation (pour les AcM chimériques est de dix jours, 12 à 20 jours pour les AcM humanisés est de 25 à 29 jours pour les AcM humains). [18] La fraction absorbée représente en moyenne de 50 à 100 % de la dose injectée.

Un des inconvénients de ces voies, SC ou IM, est qu'elles ajoutent une source supplémentaire de variabilité PK.

La relation entre l'affinité d'un AcM pour son antigène et sa concentration dans la tumeur est complexe : en effet, l'intensité de la captation tumorale peut être inversement proportionnelle à l'affinité de l'AcM pour son antigène cible. [72] Ce phénomène appelé « barrière du site de fixation » s'explique par la rétention de l'AcM par les antigènes cibles présents en périphérie, avec pour conséquence une mauvaise pénétration de l'AcM dans le tissu. [74]

La masse moléculaire peut également constituer un facteur limitant. Les fragments Fab (50 KDa) ou ScFv (25 KDa) présentent une diffusion plus rapide et plus homogène que l'Ac entier (150 KDa). [78]

Les méthodes d'optimisation de la diffusion tumorale dont l'activité cytotoxique des AcM sont multiples. Les recherches se portent sur les fragments Fab et F(ab)'2 couplés à des molécules de PEG. [2]

Parmi, La pégylation qui est destinée à augmenter la demi-vie d'élimination par blocage de la filtration glomérulaire.

Il est communément admis que les AcM ont une faible distribution tissulaire, avec un volume de distribution (Vd) décrit entre 2,5 et 5L. Grâce à la pégylation du Certolizumab (Cimzia®), fragment Fab d'Ac humanisé recombinant, conjugué à du PEG anti-TNF α (AMM octobre 2009), sa distribution tissulaire est plus importante (Vd d'environ 8L). [86]

L'inconvénient de la pégylation est la diminution de l'affinité à l'antigène lié à l'encombrement stérique.

L'utilisation des AcM polymériques en phases précliniques (Rituximab) [32] ou le mélange de trois IgG monoclonales ciblant différents épitopes de la protéine HER2 [63], ont marquées une amélioration de l'activité cytotoxique.

Néanmoins, la dimérisation entraîne une affinité supérieure vis-à-vis de l'antigène [75], et ainsi le risque de limiter la diffusion tumorale. Cela souligne les difficultés à optimiser, tel que la liaison à l'antigène, l'activité cytotoxique, la diffusion tissulaire et les paramètres d'élimination.

Le récepteur du fragment constant néonatal (FcRn) permet le passage des AcM à travers le placenta. Ceci a été confirmé par le cas clinique d'une mère atteinte d'un lymphome et traitée par Rituximab (AcM anti-CD20) associé à une chimiothérapie pendant sa grossesse, à la naissance les concentrations sériques de Rituximab étaient similaires chez la mère (20 mg/l) et chez le nouveau-né (30 mg/l). [24]

Le passage de la barrière hématoencéphalique a été abordé avec le Trastuzumab. Les concentrations évaluées simultanément dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien chez une patiente, montrent un très faible passage de l'AcM (212 ng/ml dans le liquide céphalo-rachidien versus 70 326 ng/ml dans le sérum). [53]

II.5.3. Elimination :

Les mécanismes d'élimination des AcM sont très différents des médicaments « classiques ».

D'une part, ils subissent un catabolisme non spécifique, les IgG étant dégradées comme les autres protéines circulantes par les cellules endothéliales vasculaires, ce phénomène est insaturable.

D'autre part, les AcM sont éliminés après fixation sur leur cible, par internalisation lorsque la cible est un récepteur membranaire ou par formation de complexes immuns lorsque la cible

est circulante. [52] La quantité de cible étant, par définition, limitée, donc ce mode d'élimination des AcM est saturable.

Le troisième mécanisme intervenant dans l'élimination des AcM est leur protection contre la dégradation grâce à un récepteur particulier, le FcRn. [45] Cette protection explique leur longue demi-vie d'environ 3 semaines (Figure 13).

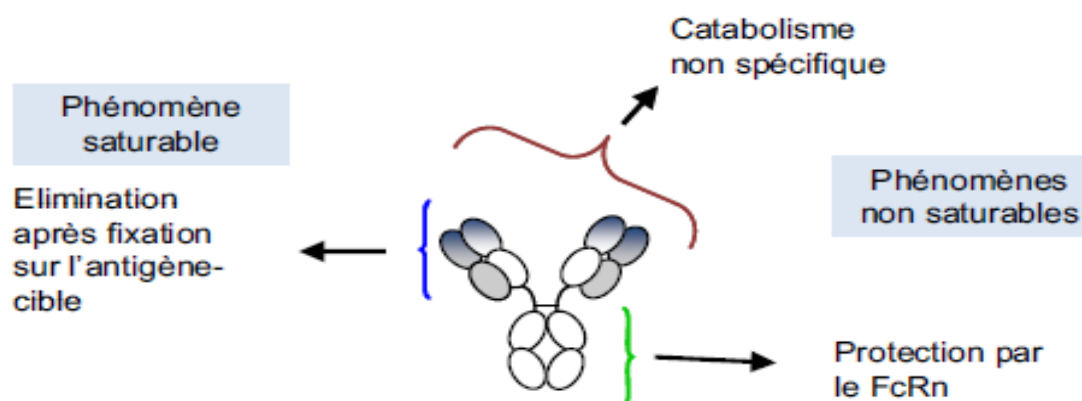


Figure 13 : Les phénomènes d'élimination des anticorps monoclonaux.

Le FcRn qui est présent dans de nombreux tissus, est également responsable du transport actif des Ac et donc de leur distribution tissulaire. Les Ac ne sont donc pas confinés dans la circulation systémique. Le FcRn est responsable notamment du passage transplacentaire des Ac maternels (anticorps naturels ou AcM) en fin de grossesse, de l'expulsion des Ac du système nerveux central (ce qui explique le faible passage des AcM injectés par voie IV). [52-45]

Certaines sources de variabilité interindividuelle de la PK des AcM sont différentes de celles des médicaments « classiques ». Puisque la fixation sur l'antigène-cible entraîne l'élimination de l'Ac, la masse antigénique va influencer la PK. [69]

En effet, la quantité d'antigène-cible est variable selon les patients, que ce soit dans les maladies tumorales ou dans les maladies inflammatoires. L'activité de la maladie va donc influencer la clairance des AcM (Figure 14). Cette relation à double sens doit idéalement être décrite par un modèle de type « élimination cible dépendante » (target mediated drug disposition ou TMDD), qui permet de décrire de façon conjointe la pharmacocinétique et la relation PK-PD. [76]

La TMDD est par définition saturable, puisqu'il y a un nombre fini de cibles. La PK devient alors dose dépendante, ce qui s'exprime par une élimination plus rapide pour les faibles doses (clairance plus élevée et $t_{1/2}$ plus courte). Cette dose-dépendance a été décrite pour le Bévacizumab [33], le Cétuximab [13] et plusieurs autres AcM anticancéreux. [74]

L'immunisation des patients va être responsable d'une diminution des concentrations de l'AcM. Cette immunisation est elle-même dépendante des concentrations de l'Ac thérapeutique. En effet, il a été montré que le risque de développer des Ac anti-Infliximab est d'autant plus élevé que les concentrations d'Infliximab sont faibles. [16-25]

L'activité de la maladie inflammatoire pourrait donc être indirectement responsable de l'apparition d'Ac induits et donc des échappements thérapeutiques secondaires (Figure 14).

Il existe donc des interrelations entre AcM, antigène-cible et anticorps induits. En particulier, si l'activité de la maladie est importante, avec concentrations élevées d'antigène-cible, les concentrations d'AcM seront diminuées et le risque d'immunisation et donc d'échappement thérapeutique sera augmenté.

Par ailleurs, des Ac anti-AcM peuvent être présents avant la première administration du médicament, comme cela a été montré pour les IgE anti alpha-1,3-galactose dirigés contre le Cétuximab. [22]

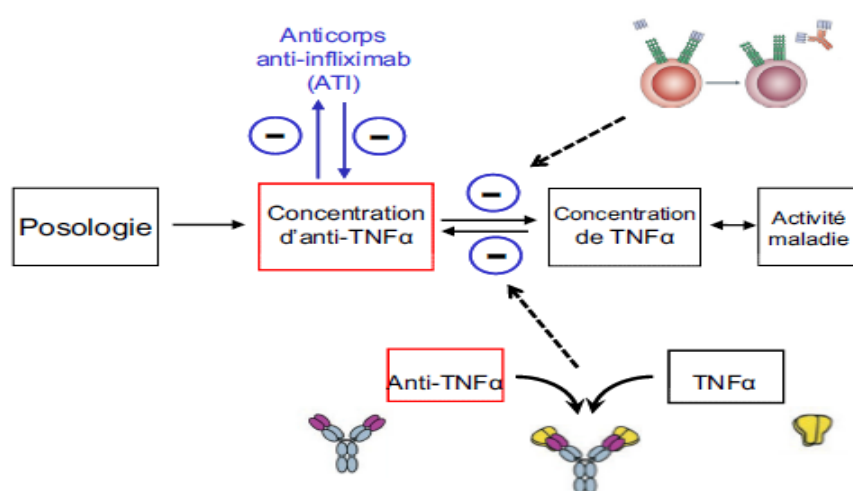


Figure 14 : Relation entre AcM antigène-cible et anticorps induits cas de Infliximab (anti-TNF α).

II.5.4. Variabilité pharmacocinétique/pharmacodynamique interindividuelle :

Une partie de la variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique aux AcM est expliquée par la variabilité de l'exposition individuelle. Ainsi, à des paramètres multiples : quantité de molécules cibles chez le sujet traité, génération d'une réponse immune contre les AcM, phénomène multifactoriel impliquant le catabolisme protéique, l'élimination par endocytose de la cible liée et l'immunogénicité.

Cette variabilité PK, observée chez les AcM, est pertinente en clinique puisque les concentrations sériques d'Ac influencent la réponse thérapeutique : c'est le cas pour les AcM suivants : Adalimumab [12], Alemtuzumab [34], Cétuximab [29], Infliximab [58], Rituximab [37] et Trastuzumab. [14]

Parmi les facteurs influençant sur PK des AcM sont :

➤ **Influence des facteurs démographiques :**

L'influence du poids du patient sur la PK des AcM a été décrite pour de nombreux Ac mais d'autres facteurs démographiques ou biologiques ont été identifiés : la surface corporelle

influence la PK du Rituximab [15] et le sexe influence celle du Bévacicumab [4] et de l'Infliximab. [68]

Chez les patients dont l'albuminémie est basse et les phosphatases alcalines élevées (deux indicateurs de sévérité de la maladie dans le cancer colorectal métastatique), la clairance du Bévacicumab est augmentée par rapport aux patients ayant des valeurs biologiques médianes. [4]

➤ **Influence de la masse antigéniques :**

Comme une partie de l'élimination des AcM est liée à leur fixation sur un antigène cible, la variation interindividuelle et intra-individuelle (au cours du temps) de la maladie, et donc de la masse antigénique, peut influencer la PK des AcM.

Ceci est bien démontré pour l'Omalizumab, un anticorps anti-IgE, puisque la dose à administrer doit être adaptée au poids des patients et à la concentration en IgE. [62]

De nombreux antigènes cibles membranaires existent aussi sous forme soluble. C'est notamment le cas de HER2, l'antigène cible du Trastuzumab, dont le domaine extracellulaire (ECD) est présent dans la circulation. Une relation inverse a été observée entre les concentrations sériques de HER2-ECD et les concentrations sériques de Trastuzumab. [19]

Des études analysant l'influence de la masse tumorale sur la PK du Rituximab dans le lymphome malin non hodgkinien ont donné des résultats contradictoires, ce qui pourrait être expliqué par la difficulté à évaluer de façon précise la masse tumorale en pratique clinique. [20]

➤ **Influence des anticorps induits :**

Le développement d'Ac anti-Infliximab chez les patients traités par l'Infliximab a été bien documenté. Un des facteurs de risque de cette immunisation est le sous-dosage des patients. En effet, les concentrations d'Ac anti-Infliximab mesurées 6 mois après le début du traitement chez des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde étaient d'autant plus élevées que les concentrations d'Infliximab, mesurées 1 mois et demi après l'initiation étaient faibles. [16] La clairance de l'infliximab est 2,7 fois plus élevée et sa $t_{1/2}$ d'élimination 34 % plus faible en présence d'Anticorps anti-Infliximab. [68]

Une diminution significative des concentrations d'Adalimumab, un autre AcM anti-TNF- α a également été rapportée chez les patients traités pour polyarthrite rhumatoïde et ayant développé des Ac anti-Adalimumab. [12]

L'administration d'immunosuppresseurs associés (en général méthotrexate ou azathioprine) diminue l'incidence des Ac anti-Infliximab.

Les concentrations d'Infliximab sont plus élevées chez les patients co-traités par méthotrexate. [46] Ceci pourrait être expliqué par la diminution du risque de développer des Ac anti-Infliximab.

Références bibliographiques

Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Ouvrages

- [1]. Beck A, Wurch T, Bailly C & Corvaia N (2010) Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat. Rev. Immunol* 10: 345-352
- [2]. Chapman Ap. Pegylated Antibodies And Antibody Fragments For Improved Therapy: A Review. *Adv Drug Deliver Rev* 2002; 54: 531-45
- [3]. Ehrenstein MR & Notley CA (2010) The importance of natural IgM: scavenger, protector and regulator. *Nat. Rev. Immunol* 10 : 778-786
- [4]. EMEA. Avastin product information. Human Medicines 2008.
- [5]. Livre Immunobiologie 3 ème édition de boeck Pierre L. Masson page : 740 Paris Octobre 2009 ISBN 978-2-804160793-2.
- [6]. Nimmerjahn, F., and J. V. Ravetch, 2010, Antibody-mediated modulation of immune responses.: *Immunol Rev*, v. 236, p. 265-75
- [7]. Prof David Cameron MD. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. Volume 389, Issue 10075, 25–31 March 2017, Pages 1195-1205. DOI : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32616-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32616-2)
- [8]. Santé Mag. Professeur Kamel Bouzid, président de la Société algérienne d'oncologie médicale (SAOM). L'immunothérapie en Algérie.
- [9]. Vidal, l'interleukine dernière mise à jour le 16 janvier 2013 consulté le 20 avril 2018.
- [10]. Williams AF & Barclay AN (1988) The Immunoglobulin Superfamily—Domains for Cell Surface Recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 6: 381-405

Articles

- [11]. Barski G, Sorieul S, Cornéfert F. Production of cells of a « hybrid » nature in culture in vitro of 2 cellular strains in combination. *CR Acad Sci* 1960; 251: 1825-7
- [12]. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 921-6.
- [13]. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18: 904-14.
- [14]. Baselga J. Phase I and II clinical trials of trastuzumab. *Ann Oncol* 2001; 12: S49-55.

Références bibliographiques : Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

- [15]. Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 792-801.
- [16]. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3782-9.
- [17]. Bengtén E, Wilson M, Miller N, Clem LW, Pilström L & Warr GW (2000) Immunoglobulin isotypes: structure, function, and genetics. *Curr. Top. Microbiol. Immunol* 248 : 189-219
- [18]. Bouzid K, Bedairia N, Marty M. Anticorps monoclonaux thérapeutiques en oncologie. *Pathologie Biologie* 60 (2012) 223-228.
- [19]. Bruno R, Washington CB, Lu JF, et al. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 56: 361-9.
- [20]. Cartron G, Blasco H, Piantaud G, et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use: thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62: 43-52.
- [21]. Chen K & Cerutti A (2011) The function and regulation of immunoglobulin D. *Curr. Opin. Immunol* 23: 345-352
- [22]. Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008; 358: 1109-17
- [23]. Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, Goldstein G, Delmonico FL, LaQuaglia MP, Tolkoff-Rubin N, Rubin RH, Herrin JT & Russell PS (1981) Treatment of acute renal allograft rejection with OKT3 monoclonal antibody. *Transplantation* 32: 535-539
- [24]. Decker M, Rothermundt C, Hollander G, et al. Rituximab plus CHOP for treatment of diffuse large B-cell lymphoma during second trimester of pregnancy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 693-4.
- [25]. Ducourau E, Mulleman D, Piantaud G, et al. Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*.
- [26]. Duty JA, Szodoray P, Zheng N, Koelsch KA, Zhang Q, Swiatkowski M, Mathias M, Garman L, Helms C, Nakken B, Smith K, Farris AD & Wilson PC (2009) Functional energy in a subpopulation of naive B cells from healthy humans that express autoreactive immunoglobulin receptors. *J. Exp. Med* 206: 139-151
- [27]. Eibl, M. M., 2008, History of immunoglobulin replacement.: *Immunol Allergy Clin North Am*, v. 28, p. 737-64, viii.
- [28]. Fagraeus A (1948) Antibody production in relation to the development of plasma cell. *Acta Med. Scandinav. Suppl.* 204

- [29]. Fracasso PM, Burris H 3rd, Arquette MA, et al. A phase 1 escalating singledose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 986-93.
- [30]. Geha RS (1981) Regulation of the immune response by idiotypic-antiidiotypique interactions. *N. Engl. J. Med* 305: 25-28
- [31]. Gelderman, K. A., S. Tomlinson, G. D. Ross, and A. Gorter, 2004, Complement function in mAbmediated cancer immunotherapy.: *Trends Immunol*, v. 25, p. 158-64.
- [32]. Ghetie Ma, Bright H, Vitetta Es. Homodimers But Not Monomers Of Rituxan (Chimeric Anti-Cd20) Induce Apoptosis In Human B-Lymphoma Cells And Synergize With A Chemotherapeutic Agent And An Immunotoxin. *Blood* 2001; 97: 1392-8.
- [33]. Gordon MS, Margolin K, Talpaz M, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 843-50
- [34]. Hale G, Rebello P, Brettman LR, et al. Blood concentrations of alemtuzumab and antiglobulin responses in patients with chronic lymphocytic leukemia following intravenous or subcutaneous routes of administration. *Blood* 2004; 104: 948-55.
- [35]. Hoogenboom HR (2005) Selecting and screening recombinant antibody libraries. *Nat. Biotechnol* 23: 1105-1116
- [36]. Hwang WYK & Foote J (2005) Immunogenicity of engineered antibodies. *Methods* 36: 3-10
- [37]. Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, et al. Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol* 2002; 13: 928-43.
- [38]. Jacene HA, Filice R, Kasecamp W, Wahl RL (2007) Comparison of 90Y-ibritumomab tiuxetan and 131I-tositumomab in clinical practice. *J Nucl Med* 48(11):1767–1776
- [39]. Jone PT, Dear PH, Foote J, Neuberger MS & Winter G (1986) Replacing the complementary- determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 321 : 522-525
- [40]. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256: 495-7
- [41]. Lachmann P (1971) The purification of specific antibody as F(ab')₂ by the pepsin digestion of antigenantibody precipitates, and its application to immunoglobulin and complement antigens. *Immunochemistry* 8: 81-84, IN17-IN20, 85-88
- [42]. Leach J, Sedmak D, Osborne J, Rahill B, Lairmore M & Anderson C (1996) Isolation from human placenta of the IgG transporter, FcRn, and localization to the syncytiotrophoblast: implications for maternal- fetal antibody transport. *The Journal of Immunology* 157: 3317 - 3322

- [43]. Littlefield JW. Selection of hybrids from matings of fibroblasts in vitro and their presumed recombinants. *Science* 1964; 145: 709-10
- [44]. Lonberg N (2005) Human antibodies from transgenic animals. *Nat. Biotechnol* 23 : 1117-1125
- [45]. Magdelaine-Beuzelin C, Ohresser M, Watier H. FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes. *Med Sci (Paris)* 2009; 25: 1053-6.
- [46]. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
- [47]. McCafferty J, Griffiths AD, Winter G & Chiswell DJ (1990) Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. *Nature* 348: 552-554
- [48]. Monoclonal antibodies. Basic features A. García Merino Servicio de Neurología/Neuroinmunología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain Published by Elsevier España, 16 Juin 2010.
- [49]. Moynihan K.D., Opel C.F., Szeto G.L. Eradication of large established tumors in mice by combination immunotherapy that engages innate and adaptive immune responses. *Nat Med.* 2016 ;22 :1402-1410. /Correspondances en Onco-Hématologie - Vol. VII - n° 2 - avril-mai-juin 2012
- [50]. Novotný J, Brucoleri R, Newell J, Murphy D, Haber E & Karplus M (1983) Molecular anatomy of the antibody binding site. *Journal of Biological Chemistry* 258: 14433 -14437
- [51]. Orlandi R, Güssow DH, Jones PT & Winter G (1989) Cloning immunoglobulin variable domains for expression by the polymerase chain reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 86: 3833 -3837
- [52]. Paintaud G. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. *Med Sci (Paris)* 2009; 25: 1057-62.
- [53]. PESTALOZZI BC, BRIGNOLI S. Trastuzumab in CSF. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2350-1
- [54]. Porter, R. R., 1950a, A chemical study of rabbit antiovalbumin, *Biochem J*, p. 473-8. 1950b, The formation of a specific inhibitor by hydrolysis of rabbit antiovalbumin, *Biochem J*, p. 479-84.
- [55]. Potter M, Boyce CR. Induction of plasma-cell neoplasms in strain BALB/c mice with mineral oil and mineral oil adjuvants. *Nature* 1962; 193: 1086-7.
- [56]. Roguska MA, Pedersen JT, Keddy CA, Henry AH, Searle SJ, Lambert JM, Goldmacher VS, Blättler WA, Rees AR & Guild BC (1994) Humanization of murine monoclonal antibodies through variable domain resurfacing. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 91: 969 -973

Références bibliographiques : Chapitre II : Les anticorps monoclonaux thérapeutiques

- [57]. Rousseaux J, Rousseaux-Prévost R & Bazin H (1983) Optimal conditions for the preparation of Fab and F(ab')₂ fragments from monoclonal IgG of different rat IgG subclasses. *Journal of Immunological Methods* 64: 141-146
- [58]. Saint Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1451-9.
- [59]. Scheen AJ. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège* 2009; 64: 5-6: 244-247244
- [60]. Schroeder Jr. HW & Cavacini L (2010) Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 125: S41-S52
- [61]. Schroff RW, Foon KA, Beatty SM, Oldham RK & Morgan AC Jr (1985) Human anti-murine immunoglobulin responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. *Cancer Res* 45: 879-885
- [62]. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, et al. Asthma symptom reemergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 123 : 107-13 e3.
- [63]. Spiridon Ci, Ghetie Ma, Uhr J, Et Al. Targeting Multiples, Her-2 Epitopes With Monoclonal Antibodies Results In Improved Antigrowth Activity Of A Human Breast Cancer Cell Line In Vitro And In Vivo. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1720-30
- [64]. Steinitz M & Klein E (1981) Human monoclonal antibodies produced by immortalization with Epstein- Barr virus. *Immunology Today* 2: 38-39
- [65]. Stone KD, Prussin C & Metcalfe DD (2010) IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J. Allergy Clin. Immunol* 125 : S73-80
- [66]. Tang L, Meibohm B. Pharmacokinetics of peptides and proteins. In: Meibohm B, ed. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of biotech drugs*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co, 2006: 17-43.
- [67]. Teillaud JL. Qu'est-ce qu'une biothérapie ? L'exemple des anticorps monoclonaux. *Presse Med.* 2009 ;38 :825-31
- [68]. Ternant D, Aubourg A, Magdelaine-Beuzelin C, et al. Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 523-9.
- [69]. Ternant D, Paintaud G. Pharmacokinetics and concentration-effect relationships of therapeutic monoclonal antibodies and fusion proteins. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5: S37-S47
- [70]. Thomas Gardner, Bennett Elzey & Noah M. Hahn (2012) Sipuleucel-T (Provenge) autologous vaccine approved for treatment of men with asymptomatic or minimally

symptomatic castrate-resistant metastatic prostate cancer, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 8:4, 534-539, DOI: 10.4161/hv.19795

[71]. Van Loghem E & Litwin SD (1972) Antigenic determinants on immunoglobulins of nonhuman primates. *Transplant. Proc* 4: 129-135

[72]. Verel I, Heider KH, Siegmund M, et al. Tumor targeting properties of monoclonal antibodies with different affinity for target antigen CD44V6 in nude mice bearing head-and-neck cancer xenografts. *Int J Cancer* 2002; 99: 396-402.

[73]. Wahl, R.L. Tositumomab and 131I therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *J Nucl Med.* 2002; 46:128S–140S.

[74]. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 548-58.

[75]. Wolff Ea, Schreiber Gj, Cosand WI, Raff Hv. Monoclonal Antibody Homodimers: Enhanced Antitumor Activity in Nude Mice. *Cancer Res* 1993; 53: 2560-5

[76]. Yan X, Mager DE, Krzyzanski W. Selection between Michaelis-Menten and target-mediated drug disposition pharmacokinetic models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2009; 37: 25-47

[77]. Yguerabide J, Epstein HF & Stryer L (1970) Segmental flexibility in an antibody molecule. *Journal of Molecular Biology* 51: 573-590

[78]. Yokota T, Milenic De, Whitlow M, Schlom J, Rapid Tumor Penetration Of A Single-Chain Fv And Comparison With Other Immunoglobulin Forms. *Cancer Res* 1992; 52: 3402-8.

[79]. Zelaschi D, Newby C, Parsons M, van West B, Cavalli-Sforza LL, Herzenberg LA & Herzenberg LA (1983) Human immunoglobulin allotypes: previously unrecognized determinants and alleles defined with monoclonal antibodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 80: 3762 -3766

Sites Internet

[80]. Csps. Article de santé Les anticorps monoclonaux : Médicaments du future proche. Mise à jour le 26 Mai 2016. Consulté le 28 Mars 2018

<http://csps.ma/2016/05/26/les-anticorps-monoclonaux-medicaments-du-futur-proche/>

[81]. Figure caractéristiques structurales et fonctionnelles principales des différentes classes d'anticorps. Consulté le 30 Mars 2018

<http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/IGandBcells/UK/IGproperties/HuIGproperties.html>

[82]. Figure structure chématique d'une immunoglobuline. Consulté le 30 Mars 2018
<http://xray.bmc.uu.se/lars/Practicals/Immun/antibody.html>

[83]. Infos cancer <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/vaccins.html>. Mise à jour le 25 Février 2017.

[84]. ipubli. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux. Mise à jour le 15 Décembre 2009 consulté le 27 mars 2018

http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6752/MS_2009_12_1057.html?sequence=10&isAllowed=y

[85]. Ordoscopie.fr Pratique pharmacie clinique. Mise à jour le 27 aout 2015. Consulté le 28 Mars 2018

<http://www.ordoscopie.fr/2015/08/27/nomenclature-des-anticorps-monoclonaux/>

[86]. Pharrmacomedicale.org. Mise à jour le 20 juillet 2017. Consulté le 20 Mars 2018

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-tnf-alpha>

[87]. Radbruch, A., Volk, H.-D., Asadullah, K., Döcke, W.-D. (Eds.). Immunotherapy in 2020. Edition 2007 page 25/sciencas.inserm.fr Article L'immunothérapie des tumeurs : une nouvelle arme contre le cancer. Mise à jour le 20 novembre 2015 consulté le 14 février 2018

<http://docplayer.fr/24294238-L-immunotherapie-des-tumeurs-une-nouvelle-arme-contre-le-cancer.html>

Chapitre III : Les anticorps monoclonaux antitumoraux

III.1. Bévacizumab :

Le Bévacizumab (Avastin®) est un AcM humanisé de type IgG1 qui reconnaît et bloque le facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGF-A).

VEGF-A induit un signal chimique qui stimule la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins c'est l'angiogenèse, en particulier dans le cancer son activité est accrue.

Le Bévacizumab a été le premier inhibiteur de l'angiogenèse disponible en clinique aux États-Unis. Cet Ac a été approuvé par la FDA et l'Agence du médicament européenne (EMA) dans le traitement de première ligne des cancers colorectaux métastatiques (CCRm) en association avec une chimiothérapie incluant le 5-fluorouracile (5-FU). [141] En Algérie, le Bévacizumab est enregistré depuis le 20 avril 2009.

III.1.1. Structure :

Le Bévacizumab est un AcM humanisé recombinant d'isotype IgG1k caractérisé par un poids moléculaire d'environ 149 kDa soit 1 320 acides aminés avec une structure de protéine : $C_{6538}H_{10034}N_{1716}O_{2033}S_{44}$. [143]

Il est constitué d'une partie constante CDR d'origine humaine (93 %) et d'une partie variable d'origine murine (7 %) qui correspond au site de liaison à sa cible le VEGF. [101]

III.1.2. Nom commercial et biosimilaire :

Le Bévacizumab est commercialisé sous le nom de spécialité Avastin® par le laboratoire la « Roche Registration GmbH ».

Le Comité des médicaments à usage humain (EMA) de l'Agence européenne des produits pharmaceutiques (EGE) a annoncé le 10 novembre 2017 qu'il avait recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour le premier biosimilaire du Bévacizumab le Mvasi® du laboratoire Amgen. [145]

Mvasi® était également approuvé par la FDA le 14 septembre 2017. [146]

III.1.3. Autorisation de mise sur le marché et les extensions :

Selon les informations administratives et réglementaires de la HAS la première AMM date le 12 janvier 2005, principale indication dans le traitement du CCRm puis des extensions d'indication :

- 27 mars 2007 : première extension de l'indication, traitement du cancer du sein en association au paclitaxel.
- 21 août 2007 : traitement du cancer bronchique non à petites cellules.
- 14 décembre 2007 : traitement du cancer du rein métastatique.
- 29 juin 2011 : traitement du cancer du sein métastatique en association à la capécitabine.
- 19 décembre 2011 : traitement du cancer de l'ovaire en 1ère ligne.
- 24 octobre 2012 : traitement du cancer de l'ovaire récidive, sensible aux sels de platine.
- 31 juillet 2014 : traitement du cancer de l'ovaire en rechute, résistant aux sels de platine.
- 30 mars 2015 : traitement du cancer du col de l'utérus.

A noter que la FDA a retiré l'indication du Bévacicumab dans le traitement du cancer du sein métastasé (CSm) en novembre 2011, jugeant que le rapport coût/efficacité était défavorable. [16]

Le Bévacicumab n'a toujours pas d'indication pour le traitement des glioblastomes en Algérie. Par contre, en 2005 aux Etats-Unis et en 2013 au Japon, il a obtenu une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement des glioblastomes en 2^{ème} ligne. [142]

III.1.4. Présentation pharmaceutique :

Une seule présentation galénique du Bévacicumab (Avastin® et Mvasi®) en dosage 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion intraveineuse.

Pour un flacon de 4 ml contient 100 mg de Bévacicumab et de 16 ml dont 400 mg de Bévacicumab. [138,161]

III.1.5. Conditions de conservation :

Le Bévacicumab est conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C et ne doit pas être congelé, ainsi que le flacon doit être conservé dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière. [26]

De plus, la durée de stabilité après reconstitution du Bévacicumab dans une solution de chlorure de sodium (0,9%) est limitée à 24h selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour des raisons microbiologiques.

III.1.6. Prix unitaire :

Pour la présentation du Bévacicumab injectable 400 mg/16ml : 145 196.54 DA. [9]

III.1.7. Indications et protocoles d'administration :

En effet, Plusieurs schémas posologiques adaptés en fonction de l'indication inscrite sur le RCP. En terme général, le Bévacicumab (Avastin®) est administré avec la chimiothérapie puis en entretien en monothérapie jusqu'à progression ou toxicité inacceptable.

Cependant, en Algérie l'administration du Bévacicumab en monothérapie n'est pas utilisée.

Les recommandations d'administration du Bévacicumab, pour une dose initiale doit être en perfusion IV de 90 minutes si elle est bien tolérée la deuxième sera en 60 minutes si elle est encore tolérée toutes les perfusions ultérieures seront en 30 minutes.

III.1.7.1. Cancer colorectal métastatique :

Le CCRm a été la première et toujours la principale indication du Bévacicumab en première ligne.

➤ **Protocole 1 : Bévacicumab associé au 5-fluoro-uracile et l'acide folinique**

Tableau 8 : Protocole d'association du Bévacicumab+ 5-FU. [155]

	Association BVZ + 5-FU	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	Bévacicumab	5 mg/Kg	Une fois toutes les deux semaines
	BVZ : perfusion IV pendant 90 min Suivi par Acide folinique		
	Ac.fol : perfusion IV pendant 2H Suivi par 5-FU : bolus IV	200mg/m ² 400mg/m ²	
	Suivi par 5-Fluorouracil		
	5-FU : perfusion pendant 22H	400 mg/m ²	
Jour 2	5-FU : perfusion IV pendant 22H	2400 mg/m ²	

BVZ : Bévacicumab

Ac.fol : Acide folinique

5-FU : 5-Fluorouracil

Ce protocole peut être administré toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

➤ **Protocole 2 : Bévacicumab + FOLFOX (Ac.fol/ 5-FU/ Oxaliplatine)**

Tableau 9 : Protocole d'association BVZ + FOLFOX sur 14 jours. [112]

	Association FOLFOX + BVZ	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90 min Suivi par	5 mg/Kg	Une fois toutes les deux semaines
	FOLFOX		
	Oxaliplatine : perfusion IV pendant 2H Suivi par	85 mg/m ²	
	Ac.fol : perfusion IV pendant 2H Suivi par	200mg/m ²	
	5-FU : bolus IV	400mg/m ²	
	Suivi par 5-FU : perfusion IV pendant 22H	600mg/m ²	
Jour 2	Ac.fol : perfusion IV pendant 2H Suivi par	200 mg/m ²	
	5-FU : bolus IV	400 mg/m ²	
	Suivi par 5-FU : perfusion IV lente 22H	600mg/m ²	

Le protocole AVASTIN+FOLFOX peut être administré toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

➤ **Protocole 3 : Bévacizumab + FOLFIRI (Ac.fol/ 5-FU/ Irinotécan)**

Tableau 10 : Protocole d'association BVZ + FOLFIRI sur 14 jours. [63]

	Association BVZ + FOLFIRI	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90 min	5 mg/Kg	Une fois toutes les deux semaines
	Suivi par FOLFIRI		
	Irinotécan : perfusion IV pendant 90 min	180 mg/m ²	
	Suivi par Ac.fol : perfusion IV pendant 2H	200 mg/m ²	
	Suivi par 5-FU : bolus IV	400 mg/m ²	
	5-FU : perfusion pendant 22H	600 mg/m ²	
Jour 2	Ac.fol : perfusion IV pendant 2H	200 mg/m ²	
	Suivi par 5-FU : bolus IV	400mg/m ²	
	Suivi par 5-FU : perfusion IV pendant 22H	600 mg/m ²	

Ce protocole peut être répété toutes les 2 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

➤ **Protocole 4 : Bévacizumab + XELOX (Capécitabine/ Oxaliplatine)**

Tableau 11 : Protocole d'association XELOX + BVZ sur 21 jours. [77]

	Association CAPOX/XELOX + BVZ	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	Oxaliplatine : perfusion IV pendant 2H	130 mg/m ²	Une fois toutes les trois semaines
	BVZ : perfusion IV pendant 90 min	7,5 mg/m ²	
Jour 1-14	Capécitabine : comprimés à avaler deux fois par jour avec un intervalle de 12H (matin et soir) dans les 30 min après les repas pendant 14 jours	1000 mg/m ²	La Capécitabine est administrée en cycle de 21 jours. On en prend pendant 14 jours, on arrête pendant 7 jours

Le protocole XELOX + AVASTIN est administré toutes les 3 semaines jusqu'à atteindre le nombre de cycles voulus.

Tous les protocoles mentionnés ci-dessus sont utilisés dans le traitement du CCRm en Algérie.

III.1.7.2. Cancer du sein métastatique :

Deux protocoles utilisent le Bévacicumab dans le traitement de 1ère ligne du cancer du sein métastatique avec statut HER-2 (négatif). [112]

➤ Protocole 1 : Bévacicumab associé au paclitaxel

Le Bévacicumab peut être associé au paclitaxel soit par cycle de 14 jours ou de 21 jours.

Tableau 12 : Protocole BVZ + Paclitaxel sur 14 jours. [53]

	Association BVZ + Paclitaxel	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90 min Suivi par Paclitaxel : perfusion IV pendant 60min	10 mg/Kg 90 mg/m ²	Une fois toutes les deux semaines.
Jour 8	Paclitaxel : perfusion IV pendant 60min	90 mg/m ²	

Cependant, dans le cadre du protocole BVZ + paclitaxel 21 jours, le Bévacicumab est d'abord injecté en IV à une dose de 15 mg/kg pendant 30 à 90 minutes, puis le paclitaxel en IV à une dose de 175 mg/m² pendant 3 heures toutes les 3 semaines. [53]

➤ Protocole 2 : Bévacicumab associé à la Capécitabine

Le Bévacicumab peut être associé à la capécitabine dans le traitement de 1ère ligne du CSm chez des patients pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines n'est pas considéré comme approprié.

Tableau 13 : Protocole BVZ + Capécitabine sur 21 jours. [111]

	Association BVZ + Capécitabine	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90 min	15 mg/Kg	Une fois toutes les trois semaines
Jour 1-14	Capécitabine : comprimés à avaler deux fois par jour avec un intervalle de 12H (matin et soir) dans les 30 min après les repas pendant 14 jours	1250 mg/m ²	La Capécitabine est administrée en cycle de 21 jours. On en prend pendant 14 jours, on arrête pendant 7 jours

Ces deux protocoles sont utilisés en Algérie.

III.1.7.3. Cancer bronchique non à petites cellules :

➤ **Protocole 1 : Bévacizumab associé à la Gemcitabine et Cisplatine**

Tableau 14 : Protocole BVZ + Gemcitabine/ Cisplatine sur 21 jours. [161]

	Association BVZ + Gemcitabine/ Cisplatine	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90 min Suivi par Gemcitabine : perfusion IV pendant 30 min Suivi par Cisplatine : perfusion IV pendant 2H	7,5 mg/Kg 1250 mg/m ² 80 mg/m ²	Une fois toutes les trois semaines
Jour 8	Gemcitabine : perfusion IV pendant 30 min	1250 mg/m ²	

➤ **Protocole 2 : Bévacizumab associé à la Paclitaxel et Carboplatine.**

Tableau 15 : Protocole BVZ + Carboplatine / Paclitaxel sur 21 jours. [162]

	Association BVZ + Paclitaxel/ Carboplatine	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90min Suivi par Carboplatine : perfusion IV pendant 30 min Suivi par Paclitaxel : perfusion IV pendant 3H	15 mg/Kg AUC 6 175 mg/m ²	Une fois toutes les trois semaines.

III.1.7.4. Cancer du rein métastatique :

Le protocole consiste à l'administration de Bévacizumab à une posologie de 10 mg/kg en perfusion IV de 30 à 90 minutes toutes les deux semaines.

Cette chimiothérapie sera associée à l'interféron alfa-2 à une posologie de 3 MUI, trois fois par semaine. [48]

Ce protocole de traitement n'est pas utilisé en Algérie.

III.1.7.5. Cancer épithélial de l’ovaire et des trompes de Fallope :

➤ **Traitement de première ligne :**

Tableau 16 : Protocole BVZ + Carboplatine/ Paclitaxel sur 21 jours. [31]

	Association BVZ + Carboplatine/ Paclitaxel	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90 min Suivi par Carboplatine : perfusion IV pendant 30min Suivi par Paclitaxel : perfusion IV pendant 3H	15 mg/Kg AUC 6 175 mg/m ²	Une fois toutes les trois semaines

AUC : Aire sous la courbe

➤ **Traitement de la maladie récidivante sensible aux sels de platine :**

Bévacizumab est administré en association au Carboplatine et à la Gemcitabine à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines. [158]

➤ **Traitement de la maladie récidivante résistante aux sels de platine :**

Tableau 17 : Protocole BVZ + Topotécan sur 14 jours. [103]

	Association BVZ + Topotécan	Posologie	Calendrier de traitement
Jour 1	BVZ : perfusion IV pendant 90 min Suivi par Topotécan : perfusion IV pendant 30 min	10 mg/Kg 4mg/m ²	Une fois toutes les deux semaines
Jour 8	Topotécan : perfusion IV pendant 30min	4 mg/m ²	

En effet, ce protocole d’association du Bévacizumab au topotécan n’est pas utilisé en Algérie.

III.1.7.6. Carcinome du col de l’utérus persistant, en rechute ou métastatique :

Le Bévacizumab est administré en association avec le paclitaxel et cisplatine à la dose de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines en perfusion IV.

En terme général, le choix des protocoles thérapeutiques relève essentiellement des critères liés au malade selon un programme personnalisé de soins élaboré en lien avec la décision prise lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire et d'emblée selon la disponibilité du traitement.

III.1.8. Pharmacodynamique :

III.1.8.1. Classe pharmaco-thérapeutique :

Agent antinéoplasique et immunomodulateurs, anticorps monoclonal, anti-angiogénique. [161]

III.1.8.2. Mécanisme d'action :

Le Bévacicumab se lie au VEGF, un facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse. [162]

En effet, l'expression du VEGF est déclenchée à la phase précoce de la croissance tumorale suite à l'hypoxie tissulaire, et l'existence de mutations sur certains oncogènes RAS (Rat sarcoma), HER2 ou la protéine 53 (p53).

Le VEGF est constitué de 5 isomolécules (A, B, C, D, et E) et le PGF, dont il existe également plusieurs isotypes.

Les récepteurs du VEGF (VEGFR-1, 2, et 3) des cellules endothéliales, se dimérisent au contact du VEGF ; qui sont doués d'une activité tyrosine-kinase, assurant la transduction du signal au noyau de la cellule endothéliale. En effet, Ces récepteurs sont surexprimés dans un grand nombre de tumeurs, notamment le cancer du sein, colorectal, pulmonaire, prostatique, rénal, ovarien, cérébral, pancréatique et de vessie.

Le VEGF-A est le plus directement angiogénique par son action sur le récepteur VEGFR-2 sur la cellule endothéliale, induisant un signal de prolifération, de survie et de migration pour la cellule endothéliale. Le VEGF-A induit également une perméabilité vasculaire accrue ; il joue ainsi un rôle dans la genèse des épanchements pleuraux néoplasiques. [48]

Cependant, le Bévacicumab induit une inhibition directe de la fixation du VEGF à ses récepteurs HER-1 (VEGFR-1) et HER-2 (VEGFR-2), sur la surface des cellules endothéliales. De ce fait, le Bévacicumab est devenu un standard du traitement de différents cancers (Figure 15).

Grâce à ce mécanisme d'action la neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, ainsi normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe l'angiogénèse tumorale ce qui permet l'inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses.

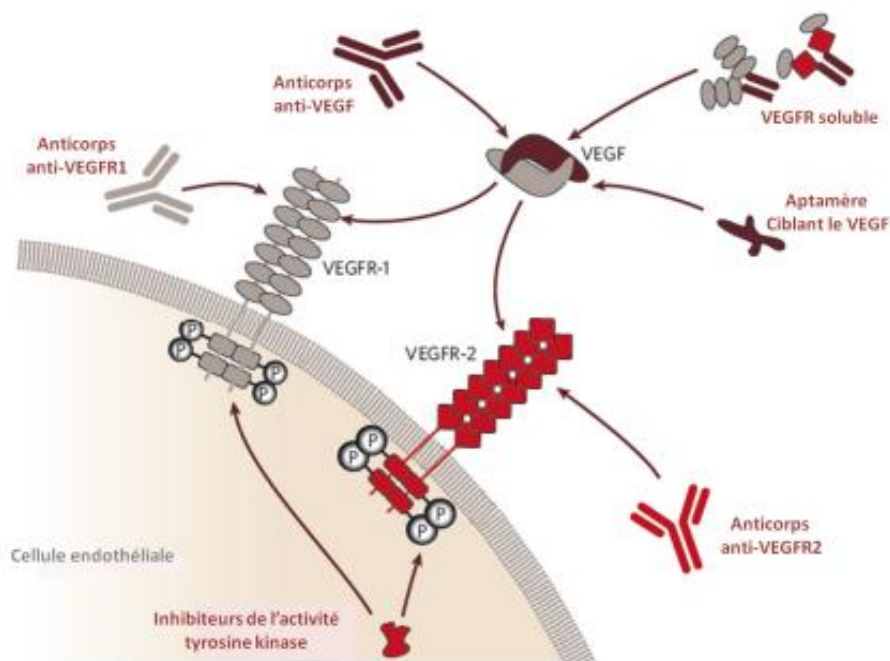


Figure 15 : Mécanisme d'action du Bévacyzumab. [31]

III.1.9. Contre-indication :

Le Bévacyzumab selon la spécialité (Avastin® et Mvasi®) est contre indiqué chez la femme enceinte et en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. [140]

Aussi, chez les patients présentant des métastases non traitées du système nerveux central. [159]

Il est également contre indiqué en cas : d'infarctus ou accident vasculaire récent, HTA non contrôlée, intervention chirurgicale de moins de 28 jours et de plaie non cicatrisée. [2]

III.1.10. Effets indésirables :

Les critères d'éligibilité pour le Bévacyzumab dans son standard thérapeutique nécessitent la connaissance de ces effets secondaires pour éviter les complications pour une bonne prise en charge.

Chapitre III : Les Anticorps monoclonaux antitumoraux

Au cours du traitement par Bévacizumab, plusieurs effets indésirables sont constatés :

- Hypertension artérielle très fréquente [2] est due à l'inhibition de la NO-synthase endothéliale [58] donc une réduction de la libération de NO par les cellules endothéliales entraînant une diminution de la vasodilatation endothélium dépendante. [90]

- Fatigue ou asthénie, diarrhée, douleur abdominale et problème de cicatrisation. [116]

Au plus graves :

- Des perforations gastro-intestinales. [66]

- Des hémorragies, dont des hémorragies pulmonaires/hémoptysies, plus fréquentes chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules. [34]

- Des thrombo-embolies artérielle. [137]

- Une Protéinurie. [57]

En effet, l'atteint multi-systémique peut être retrouvé, leurs fréquences sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 18 : Liste des principaux effets indésirables rapportés avec Bévacizumab. [139]

Fréquence Origine de l'effet	Effet de grade 3 -5		Effet de tous grade
	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent
Infection et infestation		Sepsis, abcès, infection	
Affections hématologie et du système lymphatique	Neutropénie fébrile, leucopénie, thrombopénie	Anémie	
Trouble de métabolisme et de la nutrition		Déshydratation	Anorexie
Affections du système nerveux	Neuropathie sensorielle périphérique	AVC, somnolence, céphalées	Dysgueusie, céphalées
Affections oculaires			Affection oculaire larmoiement
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque, tachycardie supraventriculaire	

Affections vasculaires		Thrombo-embolie artérielle et veineuse profonde, hémorragie	Hypertension
Affections respiratoires		Embolie pulmonaire, dyspnée, hypoxie	Dyspnée, épistaxis, rhinite
Affections gastro-intestinales		Perforation, et occlusion intestinale, douleur abdominale et stomatite, rectorragies	Diarrhées, nausées, vomissements, Constipation
Affections de la peau et du tissu sous cutané		Syndrome main-pied	Dermatite exfoliante, sécheresse cutanée
Affections musculosquelettiques et systémique		Myalgie	Arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	Protéinurie	Infection urinaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleurs, inflammation	Asthénie, fièvre, inflammation muqueuse

III.1.11. Suivre de réponse au traitement :

Lors du développement du Bévacicumab, plusieurs études cliniques ont démontrés les bénéfices thérapeutiques apportés par l'association du Bévacicumab avec les protocoles de chimiothérapies, de faite que l'adjonction d'un traitement anti-angiogénique Bévacicumab à une chimiothérapie cytotoxique améliore paradoxalement sa diffusion tumorale par un effet précoce de « normalisation » de la néo-vascularisation tumorale (Figure 16). [67]

En effet, les néovaisseaux tumoraux créent un flux sanguin hétérogène voir des régions hypoxiques et d'autre hyper-perméables. Cependant, le traitement anti-angiogénique Bévacicumab vient homogénéiser la vascularisation tumorale par un effet de remodelage vasculaire entraînant durant les premières semaines de traitement une potentialisation de l'effet de la chimiothérapie cytotoxique. De plus, le traitement anti-angiogénique serait susceptible de prévenir l'effet pro-angiogénique de la chimiothérapie cytotoxique administrée conventionnellement. [26]



Figure 16 : Mécanisme d'action du Bévacicumab sur le microenvironnement tumoral.

III.1.11.1. Cancer colorectal métastatique :

Le Bévacicumab est désormais utilisé en adjonction aux schémas classiques pour le traitement de 1ère et 2ème ligne du CCRM, en association avec le 5-FU avec des bénéfices intéressants en termes de réponse clinique (jusqu'à 45%) de survie globale (jusqu'à 2 ans et demi) et de survie sans progression (jusqu'à 2 ans) par rapport au protocole de chimiothérapie classique.

Les principaux résultats d'essais randomisés évaluant l'efficacité du Bévacicumab en association dans le CCRM sont résumés dans le Tableau 19.

Tableau 19 : Comparaison de l'efficacité du Bévacicumab en 1ère ligne dans différents essais randomisés.

Traitement	Nombre de patients	Taux de réponse (%)	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Références
IFL	813	35	6,2	15,6	[64]
IFL+ Bévacicumab		45*	10,6*	20,3*	
5-FU /LV	209	15	5,5	12,9	[70]
5-FU /LV + Bévacicumab		26*	9,2*	16,6	
XELOX/FOLFOX	1401	38	8,0	19,9	[113]
XELOX/FOLFOX + Bévacicumab		38	9,4	21,3	
Capécitabine	313	ND	5,7	18,9	[102]
Capécitabine + Bévacicumab		ND	8,5*	18,9	

*Résultat significatif, ND : donnée non disponible, IFL= Irinotecan + 5-FU/LV, 5-FU/LV= 5-Fluorouracile/Leucovorin, FOLFOX= 5-FU/LV + Oxaliplatine, XELOX= Capécitabine + Oxaliplatine

De ce fait, les recommandations actuelles de la société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) sur la stratégie thérapeutique optimale en première ligne se base sur le statut du gène RAS tumoral [163] :

- Dans le cas d'absence de mutation du gène RAS, le type de thérapie ciblée est au choix soit un anti-angiogénique (Bévacizumab) ou un anti-EGFR (Cétuximab ou Panitumumab) en association à une chimiothérapie.
- En présence de la mutation du gène RAS, le Bévacizumab est seul thérapie ciblée associée à une chimiothérapie.

III.1.11.2. Cancer du sein métastatique :

Les bénéfices cliniques d'étude E2100, d'association Bévacizumab au paclitaxel ont ouvert le champ de l'indication thérapeutique vers le traitement du première ligne du cancer du sein métastatique à HER-2 négatif (Tableau 20).

Tableau 20 : Résultats de l'étude E2100 de phase III Bévacizumab + paclitaxel versus paclitaxel seul. [56]

Traitement	Nombre de patients	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)
Paclitaxel	722	5,8	24,8
Paclitaxel + Bévacizumab		11,3	26,5

Dans le cadre d'étude de l'extension de l'indication, et sur les recommandations du EMA l'association du Bévacizumab au Docetaxel a été suspendu décembre 2010 voir le bénéfice non significatif de la survie sans progression observé dans étude AVADO (association au Docetaxel) [88], ainsi une tendance négative en termes de survie globale dans l'étude RIBBON-1 (en association aux anthracyclines/taxanes ou capécitabine) (Tableau 14). [110]

Tableau 21 : Résultats de l'étude AVADO et RIBBON-1 de phase III.

Traitement	Nombre de patient	Survie sans progression (mois)	Référence
Docetaxel	488	8,2	AVADO [88]
Bévacizumab + Docetaxel		9,0	
Capécitabine	1237	5,7	RIBBON-1 [110]
Bévacizumab + Capécitabine		8,6	
Anthracycline*/ Taxanes	1237	8,0	
Bévacizumab + Anthracycline/ Taxanes		9,2	

* Anthracyclines : doxorubicine ou épirubicine + cyclophosphamide + 5-FU

De ce fait, les dernières recommandations de la commission de transparence HAS qui datent le 23 février 2016 sur la stratégie thérapeutique du traitement du CSm en première ligne chez adulte :

- Association du Bévacizumab et paclitaxel est une alternative thérapeutique chez les patients HER2 négatif et RH négatif (triple négatif) en raison du besoin thérapeutique important.

- Association du Bévacizumab au capécitabine n'a pas de place importante dans la stratégie thérapeutique, sauf chez les patients qui présentent une intolérance aux autres chimiothérapies : taxanes ou des anthracyclines. Si ces dernières chimiothérapies ont été administré en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, l'association est à exclure.

[151]

III.1.11.3. Cancer bronchique non à petites cellules :

L'intérêt des traitements ciblant la vascularisation tumorale dans le cancer bronchique est démontré par le gain thérapeutique qu'entraîne l'adjonction du Bévacizumab à une chimiothérapie classique de première ligne (Tableau 22).

Tableau 22 : Résultats de l'étude AVAIL et E4599 de phase III dans le traitement du CBNPC

Traitement	Nombre de patient	Survie sans progression (mois)	Référence
CG	347	6,1	AVAIL
CG +B (7,5 mg/Kg)	345	6,7	
CG + B (15mg /Kg)	351	6,5	
CbP	433	4,5	E4599
CbP + B	417	6,2	

CG : Cisplatine-Gemcitabine **B** : Bévacicumab **CbP** : Carboplatine-Paclitaxel

En effet, la survie sans progression du bras d'étude E4599 (Carboplatine-Paclitaxel+ Bévacicumab) [114] apparaît clairement inférieure à celle du bras d'étude AVAIL (cisplatine-Gemcitabine + Bévacicumab) avec un bénéfice d'amplitude similaire dans les deux doses de 7,5 et 15 mg/kg. [81] Ceci pouvant résulter d'une moindre activité Carboplatine par rapport à la cisplatine dans le carcinome non épidermoïde.

Selon les dernières évaluations de la commission de transparence HAS, datant le 25 mai 2016 concluant sur le Bévacicumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine (Carboplatine)+ paclitaxel préférentiellement est une option thérapeutique de première ligne du traitement du CBNPC non épidermoïdes en l'absence : d'hémoptysie supérieure à 2,5 ml de tumeur au contact des gros vaisseaux thoraciques. [152]

III.1.11.4. Cancer du rein métastatique :

Le carcinome à cellules rénales est une maladie hétérogène, sa prise en charge thérapeutique se base sur les critères histologiques.

D'après les données des essais de phase III AVOREN et CALGB 90206, l'association de Bévacicumab IV et d'interféron par voie sous-cutanée entraîne une amélioration de la survie sans progression (SSP) par rapport à l'interféron en monothérapie. [109,49]

Par ces résultats, les recommandations des réseaux de ESMO (European society for medical oncology) [108] et EAU (European association of urology) [76], ainsi de NCCN (National comprehensive cancer network) actualisées [15], mentionnent le bénéfice de l'association Bévacicumab et interféron α dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer du rein à cellules claires localement avancé ou métastatique en première ligne. [96]

Lors de la réunion annuelle de l'ASCO (American society for clinical oncology) de 2017, La combinaison de Atezolizumab (Tecentriq®) et de Bévacicumab (Avastin®) a donné des résultats prometteurs en tant que traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome rénal métastatique, selon un essai de phase II, « IMMOTION 150 ». [166]

III.1.11.5. Cancer de l’ovaire en rechute ou en récurrence, sensible ou résistant aux sels de platine :

L’efficacité du Bévazumab en association à une chimiothérapie dans cette indication a été déjà évaluée dans deux essais pilotes de phase III, OCEANS [20] et AURELIA [104] qui ont montré un bénéfice modeste avec un gain en SSP de 4,1 mois sans impact sur la survie globale (SG).

Par ailleurs, des données d’étude récente du centre fédéral d’Expertise des Soins de Santé (KCE) rassure sur l’efficacité et la sécurité du Bévazumab en association à la chimiothérapie dans le traitement du cancer de l’ovaire métastatique. [71]

III.1.12. Les mécanismes de résistances :

Les cellules endothéliales présentes au sein de la tumeur soumissent aux traitements anti-angiogéniques principalement l’anti-VEGF Bévazumab en association à une chimiothérapie peuvent, après une première réponse, s’échapper au traitement suite à un rétrocontrôle positif de l’expression du VEGF induit par l’hypoxie (Figure 17). [86] De plus, l’hypoxie inhibe l’expression des facteurs anti-angiogéniques. [73]

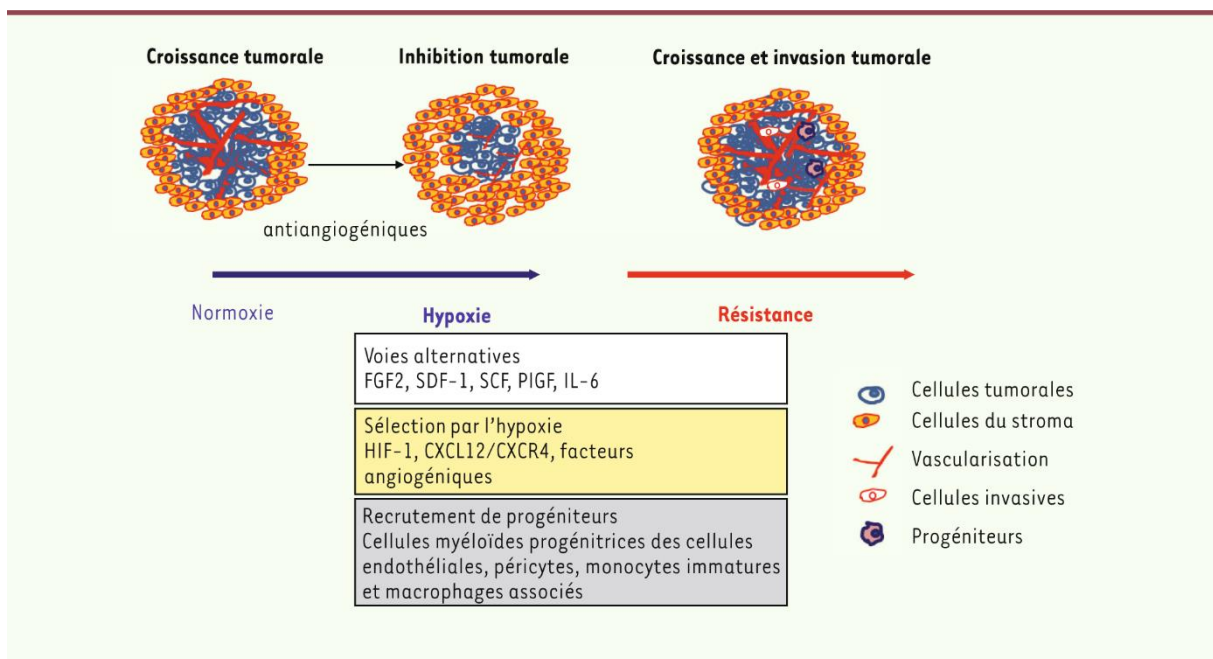


Figure 17 : Les mécanismes de résistances de la cellule endothéliale aux agents anti-angiogéniques.

En effet, les voies alternatives de la néo-angiogenèse, stimulent des facteurs pro-angiogéniques autres que le VEGF :

- Le FGF jouerait un rôle de régulateur en amont en stimulant l'expression du VEGF dans les cellules endothéliales et celles du stroma. [42]

- D'autres facteurs angiogéniques dont le SDF-1, SCF [117], PIGF [45] et IL-6 [43] peuvent également compenser une inhibition de la voie du VEGF. L'ensemble de ces facteurs constituerait donc, au sein de la tumeur, un microenvironnement favorable permettant de stimuler une angiogenèse indépendante de celle impliquant le VEGF et son récepteur VEGF-R2. [46]

- l'HIF-1 α module la production de facteurs angiogéniques comme le VEGF et le PIGF, et leur récepteur VEGF-R1 ainsi, le SDF-1 aussi appelé CXCL12, et son récepteur CXCR4. [41]

Le récepteur CXCR4 est impliqué dans la dissémination métastatique d'un grand nombre de tumeur, en stimulant la migration cellulaire ainsi, il favorise sa nidation dans d'autres organes ou tissus. Les cellules métastatiques exprimant CXCR4 migrent dans les parties du corps où se trouve un haut gradient en SDF-1, et se niche à cet endroit. Ce concept est connu depuis de longues années par les infectiologues pour son rôle chimiotactique dans la migration des leucocytes et des macrophages dans les phénomènes d'inflammation. [93]

Ainsi, une augmentation de l'expression intratumorale de VEGF-C, facteur de croissance majeur des cellules endothéliales lymphatiques. Il favorise aussi la dissémination des cellules tumorales et la formation des métastases. [1]

L'augmentation de HIF-1 α permet également le recrutement des péricytes ce qui permet la maturation et la stabilisation des néovaisseaux les rendant moins sensible aux traitements. [32] Ainsi, une résistance qui est liée à l'augmentation du nombre de cellules tumorales progénitrices dans les zones péri-nécrotiques. [65]

III.2. Cétuximab (Erbix[®]) et Panitumumab (Vectibix[®])

Considérant l'importance majeure de l'EGFR dans l'oncogénèse, ainsi que sa fréquence de surexpression dans de nombreux types tumoraux, ce récepteur constitue une cible thérapeutique de choix, en particulier dans les cancers colorectaux et les cancers des voies aérodigestives supérieures. [87]

Deux Ac anti-EGFR disposent d'une AMM dans le cancer colorectal métastatique : le Cétuximab (Erbix[®]) qui est enregistré en Algérie depuis le 23 décembre 2008 tandis que le Panitumumab (Vectibix[®]) depuis le 09 août 2015. [69]

III.2.1. Structure :

Le Cétuximab est le premier AcM chimérique anti-EGFR de type IgG1, c'est une substance génétiquement modifiée par la combinaison des régions Fv d'un Ac murin anti-EGFR et des régions constantes comportant des chaînes lourdes et des chaînes légères kappa d'un IgG1 humain. [164]

En effet, les deux chaînes lourdes identiques comportant chacune 449 acides aminés et deux chaînes légères identiques comportant chacune 214 acides aminés. Son poids moléculaire est d'environ 152 kDa. [144]

Le Panitumumab est le seul AcM anti EGFR recombinant entièrement humain de type IgG2 actuellement disponible en oncologie digestive. [165]

III.2.2. Nom commercial et biosimilaire :

Le nom de spécialité du Cétuximab est l'Erbitux®, son laboratoire titulaire de fabrication est Merck KGaA. [164]

Pour le Panitumumab le Vectibix® son laboratoire d'innovation est l'Amgen. [165]

Actuellement, il n'existe pas des biosimilaires du Cétuximab et Panitumumab approuvés sur le marché.

III.2.3. Autorisation de mise sur le marché et les extensions :

Le Cétuximab dispose d'une AMM en France depuis 29 juin 2004 dans le traitement du CCRm en première ligne. Partant de ces résultats cliniques prometteuses, le 17 juillet 2008 une extension de son indication vers le traitement de troisième ligne du CCRm en monothérapie ou en association à une chimiothérapie.

Cependant, depuis le 26 juin 2014 une restriction de son indication dans le traitement du CCRm avec statut du gène RAS non muté. [148]

Le Panitumumab, première autorisation de mise sur le marché était le 3 décembre 2007 dans le traitement du CCRm. Cependant, dans le cadre de l'AMM conditionnelle et suite au réévaluation périodique du rapport bénéfice/risque imposé par l'EMA des rectificatifs :

- Traitement de 1ère et 2ème ligne du CCRm respectivement le 10 novembre 2011 et le 27 juin 2012.

- Le 25 juillet 2013 une restriction de son indication dans le CCRm avec statut du gène RAS non muté. [147]

III.2.4. Présentation pharmaceutique :

Une seule forme pharmaceutique solution pour perfusion IV :

En dosage 5 mg/ml du Cétuximab, dont 20 ml contient 100 mg de Cétuximab et 100 ml contient 500 mg de Cétuximab. [164] les deux dosages sont disponibles en Algérie.

Tandis que pour le Vectibix®, 100 mg de Panitumumab dans 5 ml de solution à diluer pour perfusion soit 200 mg de Panitumumab dans 10 ml, ou 400 mg de Panitumumab dans 20 ml. [165]

III.2.5. Prix unitaire :

Pour le Cétuximab (Erbix[®]) 500 mg/100 ml : 147 471 .40 DA [11] et pour le dosage 100mg/20ml : 30 319.12 DA. [10]

Alors que le Panitumumab (Vectibix[®]) 400 mg/20ml : 179 219.75 DA [12] et pour le dosage 100 mg/5ml : 46 000.00 DA. [4]

III.2.6. Conditions de conservation :

Le Cétuximab et le Panitumumab doivent être conservés à l'abri de la lumière et au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C et ne doivent pas être congelés.

III.2.7. Posologie et mode d'administration :

Avant toute perfusion par le Cétuximab au moins d'une heure une prémédication par un antihistaminique par exemple : diphenhydramine en IV et un corticostéroïde est recommandée.

Dans tous les indications la dose habituellement recommandée du Cétuximab en association avec FOLFOX/ FOLFIRI ou en monothérapie est de 400 mg/m² de surface corporelle pour la première perfusion qui se déroule sur deux heures. Après, La dose de maintenance hebdomadaire est de 250 mg/m² avec une durée de perfusion de 60 minutes et une vitesse de 10 mg/minute. [18]

Tandis que pour le Panitumumab, il est administré à la dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines. [19] Compte tenu du fait que cet Ac est humain, aucune prémédication par un antagoniste H1 ou par un corticoïde n'est nécessaire. [94]

III.2.8. Pharmacodynamique :

III.2.8.1. Classe pharmaco-thérapeutique :

Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, anticorps monoclonaux, anti-EGFR. [164,165]

III.2.8.2. Mécanisme d'action :

Le Cétuximab et le Panitumumab sont des antagonistes compétitifs sélectifs pour l'EGFR et ses hétérodimères avec une affinité qui est approximativement 5 à 10 fois supérieure à celle des ligands endogènes EGF et TGF- α . [82]

Après leur fixation, ils bloquent la dimérisation du récepteur ainsi que sa phosphorylation et sa liaison avec ses ligands endogènes et, par conséquent, l'inhibition des voies de signalisation intracellulaire contribuant au processus tumoral situés en aval (voie RAS/MAPK, PI3K/AKT). [37] (Figure 18)

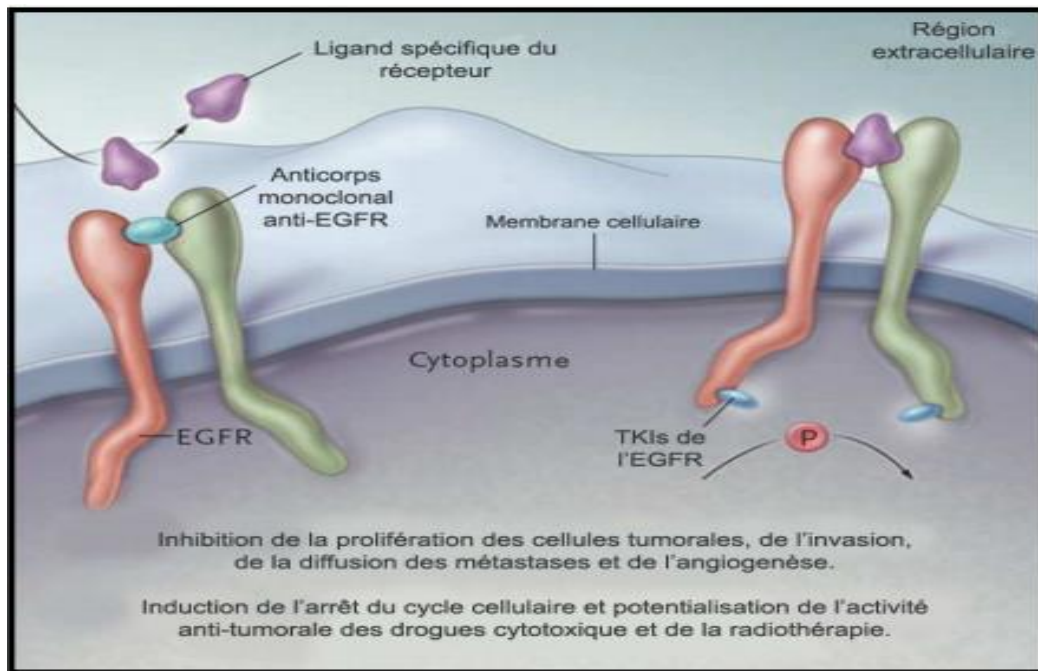


Figure 18 : Mécanismes d'action des molécules anti-EGFR sur les cellules tumorales. [17]

En effet, après leur fixation à l'EGFR, le complexe Cétuximab/Panitumumab-EGFR est internalisé entraînant ainsi, une régulation négative de l'EGFR (diminution et dégradation de EGFR) (partie B Figure 19).

De plus, ces AcM recrutent les cellules immunes effectrices cytotoxiques contre les cellules tumorales exprimant EGFR (ADCC). [123] (Partie A Figure 19)

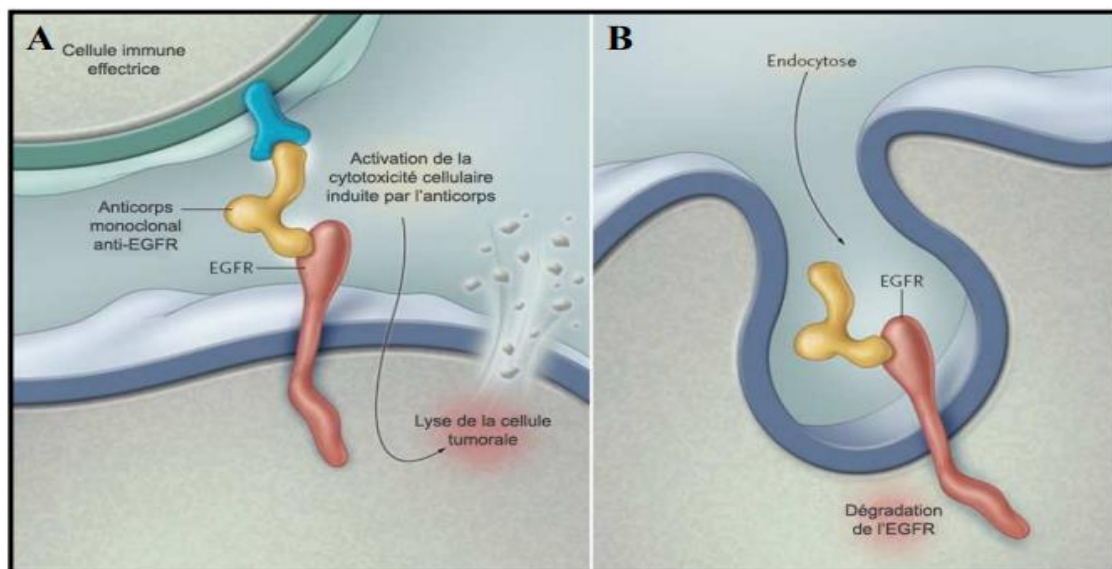


Figure 19 : Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux anti-EGFR sur les cellules tumorales. [17]

Les mécanismes d'action des Ac anti-EGFR sont résumés dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Mécanismes d'action des anticorps anti-EGFR (Cétuximab/Panitumumab). [123]

Mécanismes moléculaires	Mécanismes d'action
Inhibition de la liaison des ligands ou de l'affinité pour les ligands	Encombrement stérique (anticorps monoclonaux)
Inhibition de la progression dans le cycle cellulaire	Arrêt du cycle cellulaire en phase G1 par augmentation de p27 et inhibition de PCNA
ADCC	Augmentation de l'ADCC par l'Il-2 via activation des cellules NK
Favorisation de l'entrée en apoptose	Altération de la balance Bax et promotion de l'apoptose
Potentialisation des effets de la radiothérapie	Entrée de la cellule tumorale dans des phases du cycle cellulaire favorisant la radiosensibilité. Inhibition de la translocation nucléaire d'EGFR consécutive à l'irradiation.
Inhibition de l'activité tyrosine kinase du récepteur	Inhibition de la transduction du signal en aval du récepteur

P27: Protein 27. **PCNA**: Proliferating cell nuclear antigen.

Les gènes RAS principalement KRAS et NRAS constituent l'une des familles d'oncogènes les plus fréquemment activées dans le cadre des cancers humains. En effet, la protéine produite par le proto-oncogène RAS le GTP activating protein (GAP) qui joue un rôle central dans la transduction des signaux de l'EGFR en aval. Au sein des tumeurs, l'activation des gènes RAS par l'EGFR contribue à l'augmentation de la prolifération, de la survie et de la production des facteurs angiogéniques favorisée par l'EGFR (Figure 20).

Cependant, Les mutations des gènes RAS au niveau des exons 2, 3 et 4 engendrent une activation constitutive des protéines RAS indépendamment des signaux de l'EGFR. Pour cela le statut RAS est indispensable avant l'instauration du traitement. [78]

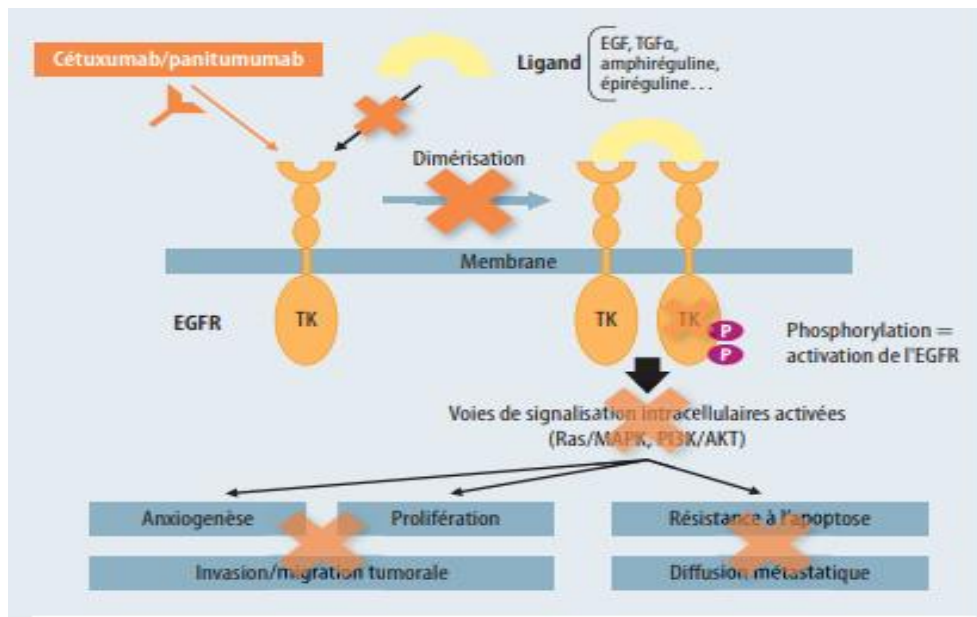


Figure 20 : Mode d'action des anticorps anti-EGFR (Cétuximab et Panitumumab). [30]

III.2.9. Indications thérapeutiques :

Selon le résumé des caractéristiques du produit :

III.2.9.1. Cétuximab :

III.2.9.1.1. Cancer colorectal :

Le Cétuximab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints du CCRm avec statut du gène RAS de type sauvage (KRAS, NRAS) non muté et exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) :

- En association FOLFIRI ou FOLFOX.
- En monothérapie après échec d'une thérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan, ou en cas d'intolérance à l'irinotécan.

III.2.9.1.2. Carcinome épidermoïde de la région tête et cou :

- Chez les patients adultes présentant un carcinome épidermoïde localement avancé de la région tête et cou, en association à une radiothérapie. En effet, il est recommandé de commencer le traitement par le Cétuximab une semaine avant le début de la radiothérapie et de le poursuivre jusqu'à la fin de la radiothérapie.
- Chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde récidivant et/ou métastatique de la région tête et cou, en association au cisplatine plus 5-fluorouracil sur 6 cycles maximum, puis du Cétuximab seul en traitement d'entretien jusqu'à progression de la tumeur. Cependant, pour ce type de cancer la détermination du statut du gène KRAS n'est pas indispensable. Tous les protocoles mentionnés ci-dessus sont utilisés en Algérie.

III.2.9.2. Panitumumab :

Le Panitumumab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un CCRm avec un statut RAS non muté (type sauvage) :

- En première ligne en association avec un protocole FOLFOX.
- En seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotécan).
- En monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan.

III.2.10. Contre-indication :

Les deux anti EGFR sont contre-indiqués chez la femme enceinte et chez les patients présentant une hypersensibilité grave connue au produit ou à ces ingrédients.

Ainsi, leur association à une chimiothérapie est contre-indiquée chez les patients atteints du CCRm avec gène RAS muté ou indéterminé.

Cependant, le Panitumumab est aussi contre indiqué chez les Patients présentant une pneumopathie interstitielle ou une fibrose pulmonaire. [85]

Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimio-thérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie.

III.2.11. Effets indésirables :

Les effets indésirables notables du Cétuximab sont essentiellement représentés par une toxicité cutanée, des troubles hydroélectrolytiques et des réactions d'hypersensibilité.

En effet, la plupart de ces effets peuvent s'expliquer par le fait que l'EGFR, est surexprimé à la surface des cellules tumorales, et physiologiquement exprimé par les cellules épithéliales de nombreux tissus (épiderme, follicules pileux, glandes sébacées, muqueuses, cornée et conjonctive). [94]

III.2.11.1. Réactions d'hypersensibilité :

Les réactions à la perfusion (syndrome pseudo-grippal, nausées, vomissements, flush, céphalées) sont peu fréquentes mais peuvent dans certains cas se manifester sous des formes plus sévères (choc anaphylactique) [128] et sont prévenues par administration préalable de corticoïdes et d'antihistaminiques. [105]

III.2.11.2. Toxicité cutanée :

Le rash cutané est la conséquence du blocage d'EGFR au niveau de l'épiderme.

Allant de la simple réaction érythémateuse parfois prurigineuse aux lésions nodulaires profondes et surinfectées, les lésions s'étendent généralement sur la face antérieure du thorax et au niveau des zones séborrhéiques du visage. [136]

Cet effet, dont l'intensité maximale s'observe autour de la sixième semaine de traitement, peut spontanément s'atténuer, ou encore être partiellement prévenu par administration concomitante de tétracyclines. [100]

Il apparaît chez 80% des patients et n'empêche généralement pas la poursuite du traitement. [136] Cependant, en cas de toxicité cutanée sévère (grade 3-4) ou de surinfection des lésions, un arrêt temporaire du traitement doit être discuté.

En effet, les prurit et fissures cutanées sont des effets indésirables classiquement décrits et peuvent être prévenus par éviction solaire et par l'utilisation de savons gras et d'agents émoullissants adaptés. [105] Il est également possible d'appliquer des crèmes cicatrisantes à base de vitamine B5 ou de vitamine A.

III.2.11.3. Toxicité oculaire :

La toxicité oculaire sous anti-EGFR (modifications des sécrétions lacrymales, blépharite...) s'observe plus rarement, les formes sévères touchant moins de 1% des patients. [35]

III.2.11.4. Troubles hydroélectrolytiques :

Des hypomagnésémies ont été décrites chez environ 35% des patients (grade 3 à 4 chez 5% des patients) et peuvent être révélées par une asthénie et des crampes musculaires. [129]

Cette hypomagnésémie peut être associée à d'autres troubles hydroélectrolytiques (hypocalcémie, hypokaliémie), et peut nécessiter une supplémentation en électrolytes.

III.2.11.5. Maladies cardio-vasculaires :

Une augmentation de la fréquence d'accidents cardio-vasculaires observée Lors du traitement des patients atteint de carcinomes épidermoïdes de la région tête et cou et de carcinomes colorectaux. [79]

III.2.11.6. Neutropénie et complications infectieuses associées :

Généralement chez les patients sous traitement de Cétuximab associé au cisplatine, il y a un risque plus élevé de survenue d'une neutropénie sévère, pouvant entraîner des complications infectieuses ultérieures, telles que neutropénie fébrile. [106]

Les effets indésirables décrits précédemment pour le Cétuximab sont communs à divers anti-EGFR, dont le Panitumumab. Ainsi, 90% des patients traités par le Panitumumab présentent les réactions dermatologiques classiques, décrites précédemment pour le Cétuximab. A noter toutefois que les réactions liées à la perfusion sont d'autant plus rares

avec le Panitumumab, qu'il s'agit d'un Ac humain. [69] On observe également des troubles pulmonaires pouvant entraîner l'arrêt du traitement et des troubles électrolytiques (hypomagnésémie et hypokaliémie). Les effets indésirables oculaires semblent moins fréquents avec le Panitumumab.

III.2.12. Immunogénicité :

En effet, les données concluantes sur l'apparition d'Ac humains anti-chimériques (HACA) et leur effet neutralisant sur le Cétuximab sont limitées. Cependant, L'apparition de l'HACA n'était pas corrélée avec la survenue de réactions d'hypersensibilité ou de tout autre effet indésirable du Cétuximab. [99]

III.2.13. Interactions médicamenteuses :

III.2.13.1. Cétuximab :

- En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied, peuvent être accrues par comparaison avec les fluoropyrimidines seul.

- En association avec la capécitabine et l'oxaliplatine (protocole XELOX), la fréquence des diarrhées sévères peut être accrue.

III.2.13.2. Panitumumab :

- En association avec le protocole IFL (irinotécan- fluorouracil- leucovorine "acide folique") entraîne Une forte incidence de diarrhées sévère.

III.2.14. Suivi de réponse au traitement :

Dans le cadre du traitement du CCRm le Cétuximab et le Panitumumab ont montré un rapport bénéfice/risque meilleur par rapport aux chimiothérapies classiques seuls ou en bithérapie qui sont caractérisés par leur cytotoxicité aiguë et cumulative (Tableau 24). [124]

Tableau 24 : Principaux effets secondaires de la chimiothérapie dans le traitement du CCRm. [160]

Traitement	Classe	Toxicité
5-FU Capécitabine	Antimétabolite Anti-pyrimidique	Hématologique (Cytopénies) Neurologique, cardiaque, cutanée (syndrome mains et pieds).
Oxaliplatine	Agent alkylant Sels de platine	Neuropathie périphérique, polynévrite sensitive, anémie cumulative
Irinotécan	Inhibiteur de la topoisomérase 1	Syndrome cholinergique : diarrhée, myosis, ...etc.

Cependant, Les principaux résultats d'essais randomisés évaluant l'efficacité du Cétuximab seul ou en association avec d'autre chimiothérapie dans le CCRm sont résumés dans le Tableau 25.

Tableau 25 : Comparaison de l'efficacité du Cétuximab en 1ère ou 2ème ligne dans différents essais thérapeutiques.

Traitement	N patients	Taux de réponse (%)	Survie sans progression (mois)	Survie globale (mois)	Références	
Cétuximab	329 (Phase II, patients réfractaires à l'irinotécan)	10,8	1,5	6,9	BOND [44]	
Cétuximab + irinotécan		23*	4,1*	8,6		
Irinotécan	1298 (Phase III, patients réfractaires aux fluoropyrimidines et oxaliplatine)	4,2	2,6	10,0	EPIC [121]	
Cétuximab + irinotécan		16,4*	4,0*	10,7		
FOLFOX4	337 (Phase II, 1 ère ligne)	36	7,2	ND	OPUS [29]	
FOLFOX4 + Cétuximab		46	7,2	ND		
FOLFOX4		Sous-groupe de 233 patients non porteurs de mutation KRAS	37	7,2		ND
FOLFOX4 + Cétuximab			61*	7,7*		ND
FOLFIRI	1217 (Phase III, 1 ère ligne)	38,7	8,0	18,6	CRYSTAL [131]	
FOLFIRI + Cétuximab		46,9*	8,9*	19,9		

* Résultat significatif. **ND** : donnée non disponible.

De part de ces résultats d'étude clinique, le Cétuximab était capable d'induire des réponses thérapeutiques chez des patients réfractaires à la chimiothérapie.

Toutefois, l'association du Cétuximab avec la chimiothérapie classique augmente significativement le taux de réponse tumorale et accroît le taux de survie globale.

La toxicité de ces traitements est dominée par la survenue de folliculite cutanée aiguë et de diarrhée bien que, ces toxicités sont habituellement facilement maîtrisées. Cependant, pour les malades atteints d'un cancer colorectal non résécable, cibler la qualité de vie et la prolongation de la survie est judicieux.

Trois biothérapies sont actuellement indiquées dans le traitement de première ligne ou plus du CCRm : Vectibix® (Panitumumab) et Erbitux® (Cétuximab) chez les patients ayant une tumeur avec un statut RAS (exons 2, 3 et 4 du gène K-RAS et 2, 3 et 4 du gène N-RAS) non muté et Avastin® (Bévacizumab) quel que soit le statut mutationnel des gènes RAS.

Dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant le gène KRAS non muté les comparateurs cliniquement pertinents sont le Cétuximab et le Panitumumab.

Cependant, en cas de mutation des gènes RAS, la chimiothérapie à base de fluoropyrimidine utilisée seule est le comparateur pertinent à l'association de cette chimiothérapie au Bévacizumab bien que, ce dernier dispose d'une indication plus large, non restreinte aux tumeurs exprimant le gène KRAS non muté (Tableau 26).

Selon les recommandations actuelles de la SNFGE [167], la stratégie thérapeutique optimale en première ligne ou plus n'est pas établie. Néanmoins, La détermination du statut du gène RAS tumoral est utile dans le choix de la stratégie thérapeutique.

En effet, dans la prise en charge du CCRm sans mutation du gène RAS, le Cétuximab constitue une alternative au Panitumumab dans le cadre d'association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine en première ligne de traitement.

Aussi bien, dans le cancer du tête et cou des études cliniques ont démontré que le Cétuximab a une valeur radio-sensibilisante. [68]

Tableau 26 : Les traitements comparateurs dans le cancer colorectal métastatique. [147,148]

DCI	NC (Laboratoire)	Classe	Indication	Protocole	Date de l'avis	SMR	ASMR
Bévacizumab	Avastin® (Roche)	Anti-VEGFR	CCRm	BVZ en association à une chimiothérapie à base de FP.	1 ^{ère} ligne : 2005 2 ^{ème} ligne : 2009	Important	II IV/ FOLFOX seul
Cétuximab	Erbix® (Merck)	Anti-EGFR	CCRm gène RAS non muté et exprimant EGFR	FOLFOX en 1 ^{ère} ligne. FOLFORI Ou en monothérapie après échec d'un traitement à base oxaliplatine/ irinotécan ou intolérance à ce dernier.	25/11/2015 13/05/2009	Important	V
Panitumumab	Vectibix® (Amgen)	Anti-EGFR	CCRm gène RAS non muté et exprimant EGFR	1 ^{ère} ligne FOLFOX 2 ^{ème} ligne FOLFIRI pour les patients reçus en 1 ^{ère} ligne le FP. Ou en Monothérapie après échec à la chimiothérapie (FP, irinotécan, oxaliplatine).	 03/09/2014	Important	V

BVZ : Bévacizumab **FP** : Fluoropyrimidine / : par rapport **ASMR II** : importante
ASMR V : absence de progrès thérapeutique **ASMR IV** : mineure

III.3. Trastuzumab (Herceptin®) et Pertuzumab (Perjeta®)

III.3.1. Introduction :

La famille des récepteurs à l'EGFR, appelée HER est constituée de quatre récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase [107] : l'EGFR ou HER1, c-ErbB2/neu ou HER2, HER3 et HER4. Toutes ces protéines sont rassemblées dans une sous-famille des récepteurs de facteurs de croissances épidermiques (ErbB) (Figure 21).

Chaque récepteur transmembranaire présente un domaine de liaison extracellulaire hydrophile, un domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase.

Le domaine extracellulaire de chaque récepteur HER est composé de quatre sous-domaines (I à IV). Les sous-domaines I et III (aussi nommés L1 et L3) sont sous forme d'hélice beta et sont importants pour la liaison au ligand.

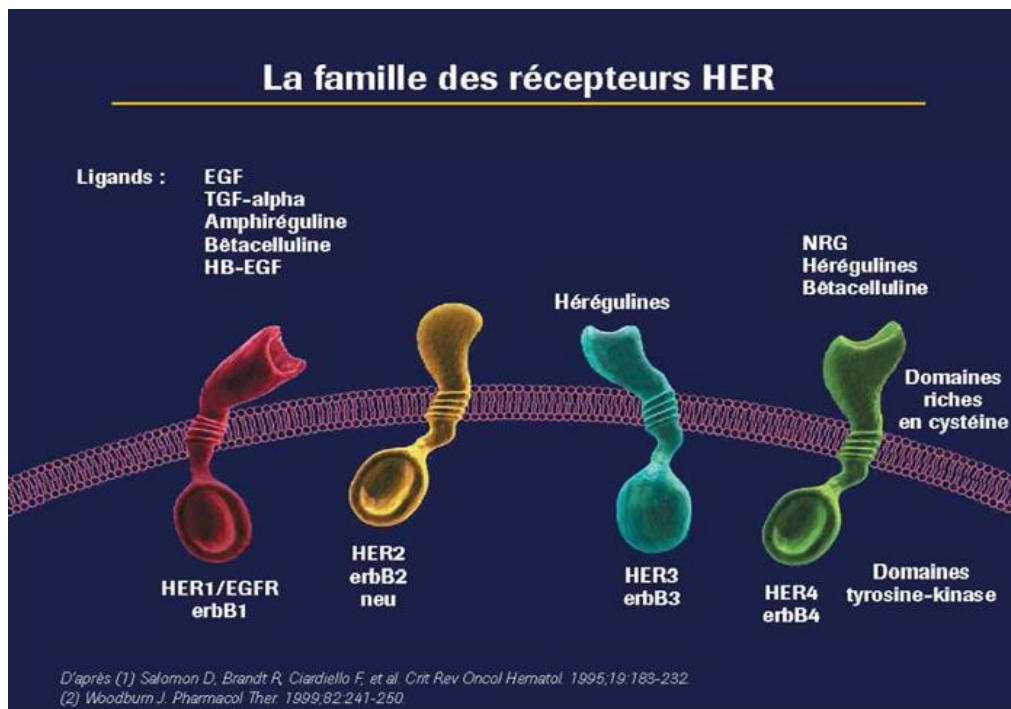


Figure 21 : La famille des récepteurs HER. [02]

Les quatre récepteurs ont de fortes homologies, et permettent en présence de ligand d'activer différentes cascades de signalisation intracellulaire qui jouent un rôle important dans la survie et la prolifération cellulaires.

Ces voies de signalisation sont souvent dérégulées dans les cellules tumorales [72], c'est pourquoi les AcM ont été développés, dans le but d'inactiver ces récepteurs afin de bloquer ces voies de signalisation.

En effet, l'oncorécepteur HER2 est surexprimé dans 20% à 30% des cancers primitifs du sein, et il a été démontré que la surexpression de cet oncorécepteur, est un facteur de mauvais pronostic car il est associé à une augmentation de l'agressivité tumorale, à une résistance aux traitements, et à un risque élevé de rechute et à une survie réduite. [119,98]

Alors pour limiter la surexpression de cet oncorécepteur, une approche thérapeutique est développée dont, deux AcM humanisé dirigés contre l'HER2, le Trastuzumab et le Pertuzumab qui permettent d'inhiber la croissance des tumeurs et des cellules cancéreuses présentant une surexpression de cette protéine. [23,118]

III.3.2. Le Trastuzumab :

III.3.2.1. Structure :

Le Trastuzumab est un AcM humanisé recombinant (5% d'origine murine et 95% d'origine humaine) dirigé contre le domaine extracellulaire de l'oncoprotéine HER2.

Sa formule chimique est [154] : C₆₄₇₀ H₁₀₀₁₂ N₁₇₂₆ O₂₀₁₃ S₄₂.

III.3.2.2. Amplification du gène HER2+ :

Afin de déterminer le statut HER2 de la tumeur, trois méthodes d'évaluation de l'amplification de l'oncogène HER2 existent : La quantification de l'expression peut être déterminée par hybridation in situ en fluorescence (FISH), hybridation in situ chromogénique (CISH) ou par une technique simple d'immunohistochimie (IHC).

Cette dernière méthode est la technique de choix, car elle est très spécifique, et surtout moins onéreuse.

La détection par immunohistochimie peut se faire à partir d'un prélèvement biopsique, geste fait de façon systématique pour le diagnostic des cancers du sein.

Cette technique permet également de retrouver l'hyperexpression de la protéine de façon rétrospective sur un prélèvement fixé et inclus en paraffine chez des patientes opérées plusieurs années auparavant. La surexpression de HER2 se définit par un score allant de 0 à 3+ (Figure 22).

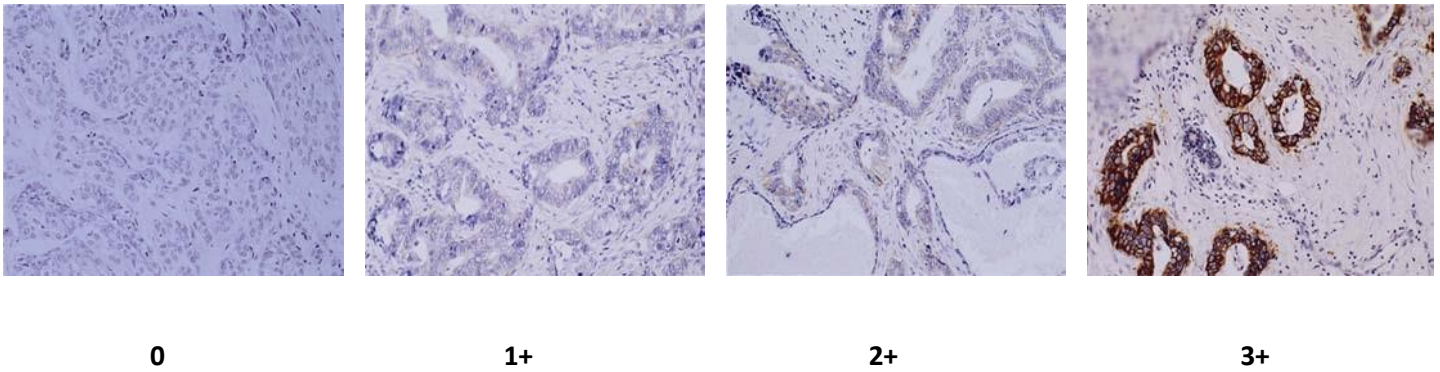


Figure 22 : Positivité de HER2 par immunohistochimie

Les patients pourront bénéficier du traitement par Trastuzumab, s'ils présentent une forte expression de HER2, définie par un score 3+ en immunohistochimie ou par résultat positif évalué par FISH ou CISH.

Tableau 27 : Grille d'évaluation d'intensité de la coloration par immunohistochimie

Score d'intensité de coloration	Coloration	Evaluation de la surexpression de HER2
0	Aucune coloration n'est observée ou la coloration de la membrane est observée dans moins de 10% des cellules tumorales	Négatif
1+	Une coloration faible ou à peine perceptible de la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales. Les cellules ne sont colorées que sur une partie de leur membrane	Négatif
2+	Une coloration faible à modérée de toute la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales	Surexpression faible à modérée
3+	Une coloration modérée à forte de toute la membrane est observée dans plus de 10% des cellules tumorales	Surexpression modérée à forte

Le développement du Trastuzumab dans les années 1995, en monothérapie, a démontré une activité très modeste mais c'est son association avec la chimiothérapie en première ligne qui a établi son importance.

En effet, l'ajout de Trastuzumab à une chimiothérapie de première ligne, dans le cancer du sein, a augmenté de manière considérable le taux de réponse de 31 à 56%, la survie sans progression médiane de 4,4 à 7 mois et la survie de 20 à 29 mois.

C'est cette première évaluation qui a permis l'enregistrement, dans les années 2002, du Trastuzumab dans le traitement de première ligne du cancer du sein en association avec le paclitaxel.

Cette étude a aussi mis en évidence que l'association Trastuzumab avec un régime contenant des anthracyclines n'étaient pas acceptables au niveau de la tolérance cardiaque.

Une deuxième étude a rapidement confirmé ces résultats, publiée par Michel Marty qui a comparé en première ligne métastatique le Docetaxel à l'association Docetaxel-Trastuzumab, démontrant encore une fois une augmentation significative du taux de réponse de 39 à 63%, une prolongation de la SSP médiane de 6,1 mois à 10,6 mois et de SG de 13,2 mois à 24 mois. [83]

Au final, le Trastuzumab est devenu la colonne vertébrale du traitement de première ligne à la phase métastatique de toutes les patientes qui présentent une tumeur métastatique surexprimant HER2+.

III.3.2.3. Mécanismes d'action :

Le Trastuzumab se lie avec une grande affinité et spécificité au sous-domaine IV, qui est une région juxta-membranaire du domaine extracellulaire de HER2.

La liaison du Trastuzumab à HER2 inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation de HER2. [61,133]

En conséquence, des études in vitro et chez l'animal ont montré que le Trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment l'HER2. De plus, le Trastuzumab est un puissant médiateur de l'ADCC. [61,122,130]

In vitro, il a été établi que l'ADCC du Trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules cancéreuses surexprimant l'HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression. [62]

III.3.2.4. Date de première autorisation et extensions d'indications :

Selon la haute autorité de santé (HAS) :

- 28/08/2000 : date initiale de mise sur le marché ;
- 10/06/2004 : en association au Docetaxel ;
- 22/05/2006 : traitement adjuvant du cancer du sein précoce ;
- 24/04/2007 : en association à un inhibiteur de l'aromatase ;
- 16/02/2011 : traitement cancer gastrique métastatique ;

- 19/12/2011 : traitement néoadjuvant du cancer du sein précoce ;
- 26/08/2013 : AMM de la forme sous-cutanée.

En Algérie, deux nouvelles formes enregistrées récemment du trastuzumab en sous cutanée, et le Kadcyra® trastuzumab conjugué. Cependant, ces deux AcM ne sont pas encore commercialisées.

III.3.2.5. Présentation pharmaceutique

- Pour le Trastuzumab (Herceptin®) perfusion IV 150 mg et 440 mg de poudre à diluer.
- Une nouvelle forme du trastuzumab en SC (Herceptin® en sous cutanée) de 600 mg dans 5 ml.

III.3.2.6. Nom commercial et biosimilaire :

Le Trastuzumab possède :

- Un princeps au nom de Herceptin® au dosage de 150 mg, son laboratoire titulaire de fabrication est Roche.
- Deux biosimilaires au nom de Canmab® 150 mg et Hertraz® 440 mg, leur laboratoire respective titulaire de fabrication est Biocon et Mylan.

III.3.2.7. Prix unitaire :

Herceptin® 150 mg : 45 126.14 DA [7]

Canmab® 150 mg : 37 504.00 DA [6]

Hertraz® 440 mg (3 flacons) : 105 020.00 DA [8]

III.3.2.8. Conservation :

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

III.3.2.9. Indications thérapeutiques :

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) :

III.3.2.9.1. Cancer du sein métastatique :

- En monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas. [40,132]
- En association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé. [120]

- En association avec le Docetaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- En association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par Trastuzumab.

III.3.2.9.2. Cancer du sein précoce :

- Après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).
- Après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le Docetaxel. [33]
- En association à une chimiothérapie adjuvante associant le Docetaxel et le Carboplatine.
- En association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. [33]

III.3.2.9.3. Cancer gastrique métastatique :

Depuis 2011, le traitement standard de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 positif (correspondant à une surexpression de HER2 définie par IHC 2+ confirmée par un résultat FISH+, ou par IHC 3+) repose sur l'administration d'une chimiothérapie (bi ou trithérapie à base de : cisplatine, 5-FU, capécitabine) associée à une thérapie ciblée anti-HER2 (Trastuzumab). [157,156,134]

III.3.2.10. Posologie :

Depuis 2001, le Trastuzumab est disponible en formulation IV, sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Les posologies du Trastuzumab IV, ajustées au poids, nécessitent l'administration d'une dose de charge (8 mg/kg ou 4 mg/kg selon le schéma d'administration) en perfusion de 90 minutes, suivie, si la dose de charge était bien tolérée, de doses d'entretien (6mg/kg toutes les 3 semaines ou 2 mg/kg toutes les semaines selon le schéma d'administration) en perfusion de 30 minutes.

Le Trastuzumab SC, complément de gamme du Trastuzumab IV, est une nouvelle formulation prête à l'emploi permettant l'administration par voie sous cutanée d'un volume de Trastuzumab de 5 ml, correspondant à une dose fixe de 600 mg quel que soit le poids du patient.

III.3.2.11. Durée du traitement :

Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer gastrique métastatique doivent être traités par le Trastuzumab jusqu'à progression de la maladie. Les patients atteints d'un cancer du sein précoce doivent être traités par le Trastuzumab

pendant une durée de 1 an soit 18 cures (chaque 21 jours) ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée de 1 an de traitement. L'extension de la durée du traitement dans le cancer du sein précoce au-delà d'un an n'est pas recommandée.

III.3.2.12. Principaux effets indésirables :

III.3.2.12.1. Evénements liés à la perfusion :

Des réactions graves liées à la perfusion du Trastuzumab incluant une dyspnée, une anaphylaxie, une hypertension, un bronchospasme, une tachycardie supraventriculaire, une détresse respiratoire, urticaire et un angio-œdème ont été rapportées.

Une prémédication peut être utilisée afin de réduire le risque d'apparition de ces événements. La majorité de ces événements est survenue durant ou dans les 2 h 30 après le début de la première perfusion. Si une réaction liée à la perfusion survient, la perfusion doit être interrompue ou la vitesse de perfusion diminuée et le patient doit être surveillé jusqu'à régression complète des symptômes.

Ces symptômes peuvent être traités avec un analgésique/antipyrétique comme le paracétamol ou un antihistaminique comme la diphenhydramine. [61]

III.3.2.12.2. Manifestations cardiaques :

Les mécanismes à l'origine de la cardiotoxicité induite par le Trastuzumab ne sont pas parfaitement compris ni établis. Ils semblent être en relation avec le blocage de la voie de signalisation physiologique passant par HER2 au niveau des cardiomyocytes entraînant une altération des voies de signalisation assurant la survie cellulaire, une accumulation de dérivés oxydés et entraînant un dysfonctionnement cardiaque. [50,95]

La cardiotoxicité induite par le Trastuzumab peut s'exprimer par différents degrés de sévérité, allant d'une diminution asymptomatique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) jusqu'à l'insuffisance cardiaque congestive. [50]

Elle ne semble être liée ni la dose reçue ni à la durée d'administration. [50] Elle peut survenir, de ce fait, de manière précoce ou retardée sans liens avec la dose cumulée.

Lorsqu'une toxicité cardiaque apparaît, l'arrêt du traitement et l'instauration d'un traitement cardioprotecteur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou bêta-bloquant permet le plus souvent une récupération de la FEVG dans près de 80 % des cas.

Les facteurs de risque liés à la cardiotoxicité du Trastuzumab sont les suivants : [61,153,80,125]

- ✓ Âge plus avancé (> 65 ans)
- ✓ Utilisation antérieure ou simultanée de médicaments antihypertenseurs
- ✓ Dose cumulative plus élevée d'anthracycline avant Trastuzumab
- ✓ Une fraction d'éjection ventriculaire inférieure gauche (FEVG) à la base
- ✓ Un FEVG en déclin (< 55%)

- ✓ Un FEVG faible avant le traitement du paclitaxel
- ✓ Un indice de masse corporelle plus élevé (> 25) lors du dépistage

Le protocole suggéré pour la cardiotoxicité liée au Trastuzumab inclut la retenue du trastuzumab pendant environ 3 semaines si FEVG tombe au-dessous de 50%. [61,80]

Le Trastuzumab peut être repris une fois que FEVG s'améliore. Si le FEVG ne s'améliore pas dans un délai d'environ 3 semaines, envisagez l'abandon du Trastuzumab. [61]

Le FEVG doit être évalué avant le début du Trastuzumab, répété tous les 3 mois pendant le traitement, et puis, tous les 6 mois après l'achèvement du traitement jusqu'à 24 mois de la dernière dose de Trastuzumab.

III.3.2.12.3. Hématotoxicité :

Une neutropénie fébrile, une leucopénie, une anémie et une thrombocytopénie surviennent très fréquemment. Le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le Trastuzumab est administré avec le Docetaxel après un traitement avec une anthracycline.

III.3.2.12.3. Evénements pulmonaires :

Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation du Trastuzumab et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut, de façon non exhaustive, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire.

III.3.2.13. Contre-indications :

- Hypersensibilité au Trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des autres excipients.
- Dyspnée de repos sévère.

III.3.2.14. Limites et résistance :

L'efficacité du Trastuzumab semble être limitée dans le temps, en situation métastatique, de nombreuses patientes (de l'ordre de 40 %), présentant une surexpression tumorale de HER2 ne répondent pas à un traitement de première ligne comprenant le Trastuzumab, il en est de même en situation adjuvante, où près de 20 % des patientes connaîtront une progression tumorale dans les quelques années qui suivent la fin du traitement. [84]

Les mécanismes de résistances aux inhibiteurs d'HER2 sont multiples, notamment ses interactions avec les récepteurs tyrosines-kinases. Le décryptage des voies de signalisation de ces récepteurs est un élément fondamental dans la compréhension des mécanismes de résistance.

L'altération du récepteur constitue un premier facteur potentiel de résistance au Trastuzumab. Divers polymorphismes ont été décrits dans la séquence du gène codant pour le récepteur HER2. En particulier, certaines substitutions entraîneraient une perte de stabilité du dimère HER2, altérant ainsi la qualité de la signalisation intracellulaire. [52]

De nombreuses molécules peuvent contribuer à l'émergence de résistances au Trastuzumab, tout particulièrement par inhibition de la fixation du ligand au domaine extracellulaire du récepteur HER2.

Les glycoprotéines membranaires mucineuses (MUCs) sont des protéines glycosylées qui tapissent la surface des cellules épithéliales, il a été observé qu'une surexpression de MUC-4 à la surface des cellules de lignées tumorales, présente une résistance de novo au Trastuzumab, par blocage de l'accès du Trastuzumab à son récepteur. [92]

Une anomalie moléculaire de PTEN est retrouvée chez près de la moitié des patientes traitées pour un cancer du sein [115] et une perte d'expression est associée à un profil tumoral le plus souvent agressif. Le défaut d'expression de PTEN représenterait un second facteur de résistance au Trastuzumab. [91,97]

En effet, ce gène est impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose (Figure 23).

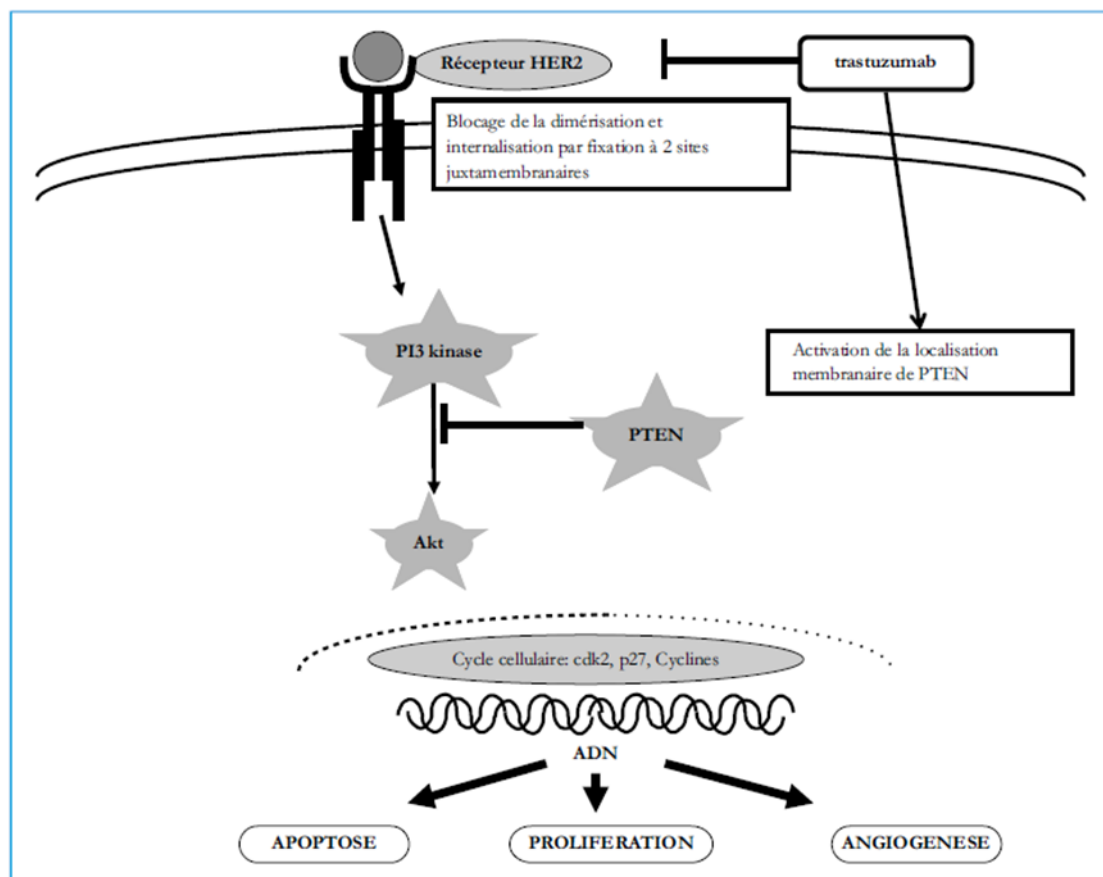


Figure 23 : Principales voie de signalisation activatrice et inhibitrice de la cellule cancéreuse mammaire et ses mécanismes de résistance.

Il a été démontré que la perte d'expression du PTEN ainsi que l'activation excessive de PI3kinase constituaient des facteurs biologiques de mauvais pronostic chez les patientes métastatiques présentant une surexpression de HER2. [25]

L'activation de la voie PI3kinase contribue à conférer aux cellules tumorales une résistance au Trastuzumab.

De plus, l'activation de PI3kinase active la dégradation protéolytique de PTEN. Cette perte d'effet du Trastuzumab peut cependant être corrigée dès que l'intégrité de PTEN est restaurée.

Cela laisse entrevoir une utilisation éventuelle du statut de PTEN afin, d'identifier au mieux les patientes susceptibles de répondre favorablement à un traitement par Trastuzumab. Le ciblage de la voie de PI3kinase pourrait contribuer à ce mécanisme de résistance.

II.3.3. Le Pertuzumab :

Une meilleure compréhension des mécanismes de résistance au Trastuzumab a permis de développer de nouvelles thérapies permettant d'améliorer le pronostic des patients. Un des principaux mécanismes de résistance est la dimérisation d'HER2 à un autre membre de la famille EGFR, comme HER1 ou HER3, qui survient en présence de leurs ligands spécifiques. [22]

La première molécule à être commercialisée pour lutter contre ce phénomène est le Pertuzumab, AcM humanisé dirigé contre le sous-domaine II, un épitope du domaine extracellulaire de HER2 différent de celui reconnu par le Trastuzumab et tout particulièrement impliqué dans la formation des hétérodimères. [54]

Cet anticorps permet donc de lutter contre la dimérisation de HER2 aux autres membres de la famille EGFR, notamment HER3, diminuant ainsi l'ensemble des cascades de signalisation en aval, conduisant à la baisse de l'activité tumorale.

À la différence du Trastuzumab, le Pertuzumab ne prévient pas le clivage du domaine extracellulaire de HER2, mais il inhibe la signalisation HER2 dépendante des ligands et notamment l'activation de la phosphoinositide triphosphate kinase (PI3K), particulièrement initiée par les hétérodimères HER2/HER3. [21,89]

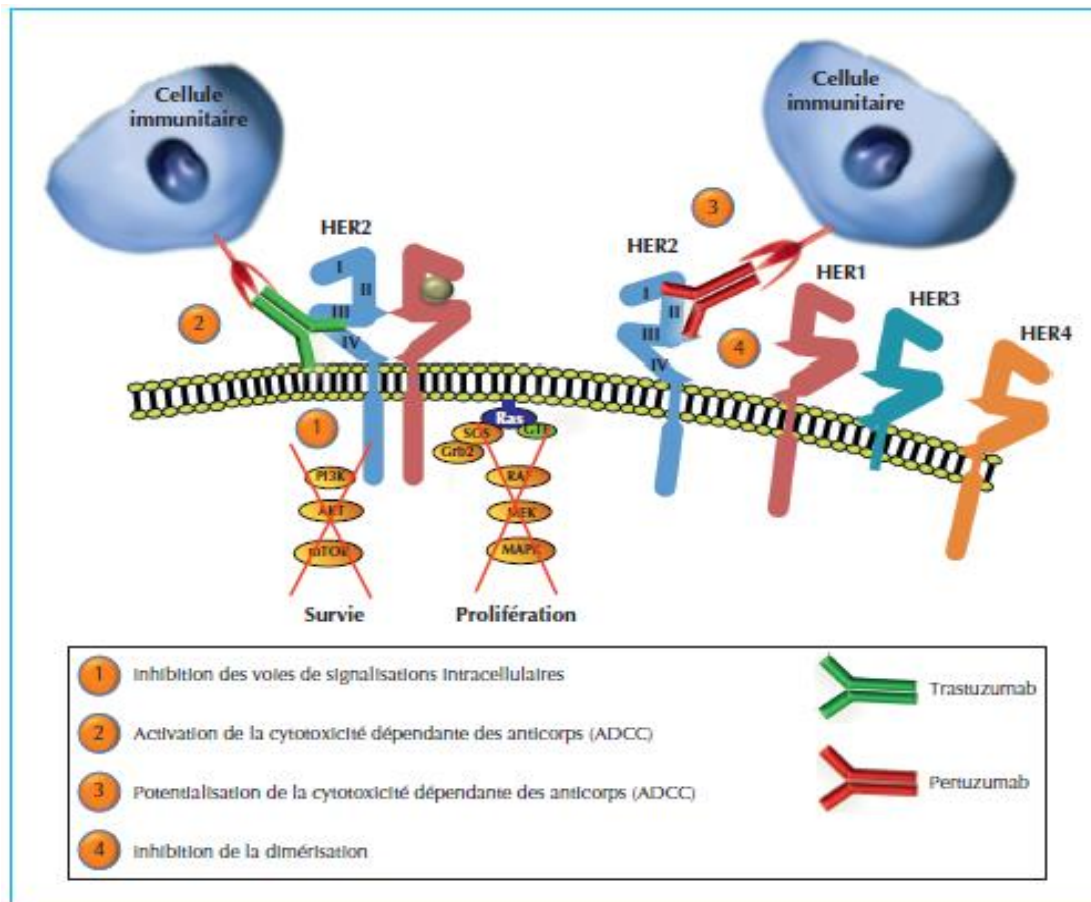


Figure 24 : Mécanisme d'action du Trastuzumab et Pertuzumab [135]

II.3.3.1. Mécanisme d'action :

Le Pertuzumab représente le premier AcM humanisé de classe IgG1 appartenant à une nouvelle classe thérapeutique appelée inhibiteurs de la dimérisation.

Le Pertuzumab se fixe sur un épitope du domaine extracellulaire des récepteurs HER2 présents à la surface des cellules tumorales, différent de celui du Trastuzumab. Son site de fixation correspond à l'interface de dimérisation de HER2, situé au sein du domaine II.

Cette fixation empêche de manière stérique le processus d'homodimérisation de HER2 notamment l'hétérodimérisation HER2-HER3, qui est le dimère principal impliqué dans l'activation de voies de signalisation mitogènes et anti-apoptotiques (Figure 24).

Le mécanisme d'action du Pertuzumab est donc complémentaire à celui du Trastuzumab, qui lui est dirigé contre un autre épitope du domaine extracellulaire de HER2 et inhibe son activation sans agir sur la dimérisation. Outre le blocage de la dimérisation, l'activité antitumorale du Pertuzumab serait également en partie liée à l'activation du système immunitaire, en particulier les cellules NK via le fragment Fc de l'Ac.

Le Pertuzumab viendrait ainsi renforcer l'activation de l'immunocytotoxicité ou ADCC induite par le Trastuzumab. [39]

II.3.3.2. Date de première autorisation :

La date d'autorisation de mise sur le marché du Pertuzumab en Europe été le 4 mars 2013. Tandis qu'en Algérie, c'est qu'à la fin du décembre 2017 qu'il a été enregistré.

II.3.3.3. Conditions de délivrance :

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

II.3.3.4. Présentation pharmaceutique :

Solution injectable intraveineuse : 30 mg / ml (420 mg / 14 ml)

II.3.3.5. Prix unitaire :

Pertuzumab (Perjeta®) 420mg/14ml : 379 348.98 DA [5]

II.3.3.6. Indications thérapeutiques :

II.3.3.6.1. Cancer du sein métastatique :

Le Pertuzumab est indiqué en association au Trastuzumab et au Docetaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un CSm ou localement récidivant non résecable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. [126,127]

II.3.3.6.2. Traitement néoadjuvant du cancer du sein :

Le Pertuzumab est indiqué en association au Trastuzumab et à une chimiothérapie, dans le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence. [75]

II.3.3.7. Mode d'administration

Le Pertuzumab est administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

Pour la dose initiale, la durée de perfusion recommandée est de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes à 60 minutes.

II.3.3.8. Durée du traitement :

II.3.3.8.1. Cancer du sein métastatique :

Les patients doivent être traités avec le Pertuzumab et le Trastuzumab jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

II.3.3.8.2. Traitement néoadjuvant du cancer du sein :

Le Pertuzumab doit être administré pendant 3 à 6 cycles, en association au Trastuzumab et à une chimiothérapie en néoadjuvant, dans le cadre du traitement d'un cancer du sein précoce.

Après la chirurgie, les patients doivent recevoir un traitement adjuvant avec le Trastuzumab jusqu'à atteindre 1 an de traitement.

II.3.3.9. Principaux effets indésirables :

II.3.3.9.1. Réactions à la perfusion :

La vitesse de perfusion doit être diminuée ou la perfusion doit être interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes. Un traitement comprenant de l'oxygène, des bêtamimétiques, des antihistaminiques, des solutés par voie IV directe et des antipyrétiques peut également contribuer à réduire les symptômes.

II.3.3.9.2. Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques :

La perfusion doit être immédiatement et définitivement interrompue si le patient présente une réaction anaphylactique, un bronchospasme ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë.

II.3.3.9.3. Diarrhée :

Le Pertuzumab peut provoquer une diarrhée sévère. En cas de survenue d'une diarrhée sévère, un traitement anti-diarrhéique doit être instauré et une interruption du traitement avec le Pertuzumab doit être envisagée en l'absence d'amélioration. Lorsque la diarrhée est contrôlée, le traitement avec le Pertuzumab peut être réintroduit.

III.3.4. Place thérapeutique :

La prise en charge du cancer du sein au stade métastatique doit avoir pour objectif de maintenir ou améliorer la qualité de vie et la survie globale.

Le traitement de première intention repose sur un traitement systémique à base de chimiothérapie (associé ou non à une thérapie ciblée) et/ou d'hormonothérapie en cas de récepteurs hormonaux positifs. Le choix dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2).
[14]

Depuis 2013, le traitement standard de première ligne du CSm HER2+ en Europe est le Trastuzumab en association au Pertuzumab et un taxane. Cette triple association a

démontré un bénéfice significatif versus l'association Trastuzumab/taxane en termes de pourcentage de réponse, de temps jusqu'à progression de la maladie et de survie globale. [3,55]

Le Pertuzumab est devenu une partie intégrante de la prise en charge thérapeutiques des cancers du sein HER2+ en Algérie, comme c'est déjà le cas en Europe (l'autorisation de mise sur le marché a été obtenue en mars 2013). [28]

Conclusion

Les thérapies ciblées représentent une évolution majeure dans le traitement des patients atteints de cancers.

Les thérapies ciblées ont permis des avancées très remarquables, dans le traitement des tumeurs solides, que ce soit dans le traitement des cancers du sein métastatiques, des cancers bronchiques non à petites cellules ou des cancers colorectaux métastatiques, l'identification des mécanismes moléculaires a permis d'identifier une cible exprimée de manière préférentielle par la cellule cancéreuse, permettant ainsi son ciblage et permettant dans tous les cas d'obtenir des taux de réponse supérieurs à la thérapie conventionnelle.

Aujourd'hui en plein essor, des anticorps permettent de traiter de nombreuses maladies pour lesquelles il n'existait pas ou peu de traitement. Chaque année, les projets de recherche ne cessent de croître, tout comme le nombre d'anticorps autorisés sur le marché. Les prochaines années seront sans doute témoins d'un développement florissant d'anticorps aux formats plus variés, puisque les projets de recherche sont nombreux, et que le nombre d'antigènes ciblés associé aux différents formats d'anticorps est pratiquement infini.

Ces anticorps monoclonaux (AcM) sont devenus une partie intégrante du traitement de nombreux cancers. Même si elles se sont établies comme standards dans de multiples affections, elles n'ont pas, actuellement, remplacé les thérapeutiques conventionnelles (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie), mais sont plutôt utilisées en association avec elles.

Le développement clinique de ces AcM ne peut pas se concevoir sans l'intégration de nouveaux outils d'évaluation comme les biomarqueurs prédictifs.

La découverte de ces biomarqueurs de réponse à une thérapeutique ciblée est essentielle. Cependant il est important de noter que les valeurs prédictives négatives de ces biomarqueurs sont souvent très bonnes alors que les valeurs prédictives positives le sont souvent beaucoup moins.

C'est le cas par exemple des cancers colorectaux pour lesquels la présence de mutation des gènes KRAS ou NRAS signifie presque à 100% une absence de réponse aux anti-EGFR, alors que l'absence de mutation sur ces mêmes gènes ne garantit pas pour autant une réponse.

En effet, comme précédemment cité dans ce mémoire, les patients au RAS mutée atteints d'un cancer colorectal métastatique et traités par un anti-EGFR en association à une chimiothérapie ne répondent pas au traitement. Il est donc important de garder à l'esprit qu'il existe encore des mécanismes influençant la réponse thérapeutique qui est non élucidée, et qu'à ce jour en cancérologie, il n'existe pas de biomarqueur prédictif de réponse à une thérapie ciblée permettant de prédire avec succès dans 100% des cas.

La prise en charge du cancer colorectal métastatique a évolué grâce à l'apparition des thérapies ciblées notamment celles de l'anti-EGFR. La survie globale et la survie sans progression ont été clairement améliorées.

Conclusion

Le Cétuximab et le Panitumumab sont deux AcM anti-EGFR ayant une AMM pour le cancer colorectal métastatique sans mutation KRAS de la tumeur. Alternativement, le Bévacizumab, qui est un anticorps anti-VEGF peut être prescrit que la tumeur soit mutée en KRAS ou non.

Les AcM représentent un outil spectaculaire dans la lutte contre le cancer. Si le bénéfice qu'ils apportent en taux de guérison est limité, ils contribuent significativement à prolonger la survie sans progression. Il est par ailleurs important de noter le coût élevé de ces produits, qui constitue sans aucun doute un frein limitant leur utilisation, d'autant plus que ces traitements s'inscrivent sur de longues durées.

En ce qui concerne leurs effets indésirables, l'absence d'études de tolérance à long terme doit conduire à la prudence assortie d'un suivi strict des patients.

Références bibliographiques

Chapitre III : Les anticorps monoclonaux antitumoraux

Ouvrages

- [1]. Bernard Levy, la lymphogenèse, bases physiologiques et approches physiopathologiques, Volume 2, Numéro 5, Septembre- 2016.
- [2]. Bevacizumab et hypertension artérielle ou protéinurie : prise en charge Revue des Maladies Respiratoires Vol 25, N° 6 juin 2008 pp. 767-772
- [3]. Cardoso F, Costa A, Norton L et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast. 2014 Oct;23(5):489-502
- [4]. Centre Pierre et Marie Curie. Prix unitaire du PCH du Panitumumab (Vectibix®) 100 mg/5ml. Le 16 Avril 2018.
- [5]. Centre Pierre et Marie Curie. Prix unitaire du PCH du Pertuzumab (Perjeta®) 420mg/14ml. Le 16 Avril 2018.
- [6]. Centre Pierre et Marie Curie. Prix unitaire du PCH du Trastuzumab (Canmab®) 150 mg. Le 16 Avril 2018.
- [7]. Centre Pierre et Marie Curie. Prix unitaire du PCH du Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg. Le 16 Avril 2018.
- [8]. Centre Pierre et Marie Curie. Prix unitaire du PCH du Trastuzumab (Hertraz®) 440mg. Le 16 Avril 2018.
- [9]. CHU Frantz fanon. Prix unitaire du PCH du bevacizumab (Avastin®) de 400 mg/16ml. Le 04 Avril 2018
- [10]. CHU Frantz fanon. Prix unitaire du PCH du Cetuximab (Erbix®) 100 mg/20 ml. Le 04 Avril 2018.
- [11]. CHU Frantz fanon. Prix unitaire du PCH du Cetuximab (Erbix®) 500 mg/100 ml. Le 04 Avril 2018.
- [12]. CHU Frantz fanon. Prix unitaire du PCH du Panitumumab (Vectibix®) 400 mg/20ml. Le 04 Avril 2018.
- [13]. Dossier de soumission du bevacizumab à la FDA. Revue de pharmacologie et toxicologie clinique.
- [14]. HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010
- [15]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney cancer 2016, consulté en janvier 2018
- [16]. Revue francophone des laboratoires Vol 42, N° 439 - février 2012 p. 19. Avastin cancer Doi : RFL-02-2012-42-439-1773-035X-101019-201107883

[17]. Solange Peters. Rôle de l'EGFR dans le cancer pulmonaire non à petites cellules. Rev Med Suisse 2009; volume 5. 1096-1101

[18]. T.Kuehr & J.Thaler. Chemotherapy protocols 2018 current protocols and targeted therapies. Protocole du traitement CCRm le Cetuximab.

[19]. T.Kuehr & J.Thaler. Chemotherapy protocols 2018 current protocols and targeted therapies. Protocole du traitement CCRm le panitumumab.

Articles

[20]. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol. 2012; 30: 2039-45.

[21]. Agus DB, Akita RW, Fox WD, et al. Targeting ligand-activated erbb2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. Cancer Cell 2002 ; 2 : 127-37.

[22]. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. Nat Rev Cancer 2009 ; 9 : 463-75.

[23]. Baselga j, tripathy d, mendelsohn j, baughman s, benz cc, et al. Phase ii study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185her2 monoclonal antibody in patients with her2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. J clin oncol 1996 ; 14 : 37-44

[24]. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. J Clin Invest 2003;111(9):1287-95

[25]. Berns K, Horlings HM, Hennessy BT, Madiredjo M, Hijmans EM, Beelen K, et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. Cancer Cell 2007 ; 12 : 395-402.

[26]. Bertolini F, Shaked Y, Mancuso P, Kerbel RS: The multifaceted circulating endothelial cell in cancer: towards marker and target identification. Nat Rev Cancer 2006 ; 6 : 835-45.

[27]. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, a single institution experience. Radiol Oncol. 2015 Mar ; 49(1) : 80–85. Published online 2015 Mar 3.doi : 10.2478/raon-2014-0021

[28]. Blumenthal GM, Scher NS, Cortazar P, et al. First FDA approval of dual anti-HER2 regimen: pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res 2013 ; 19 : 4911-6.

- [29]. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.
- [30]. Brasseur M. RAS : Pour qui ? Pourquoi ? Comment ? *J Pharm Clin* 2015 ; 34(1) : 45-8 doi :10.1684/jpc.2015.0301
- [31]. Burger RA. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29.
- [32]. Bussard K.M., Mutkus L., Stumpf K., Gomez-Manzano C., Marini F.C. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res: BCR*. 2016;18(1):84.
- [33]. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in huma epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer : an update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 228-33.
- [34]. Cavitation tumorale thoracique et anti-angiogéniques, quelle décision prendre ? STOP ou ENCORE ? Éric Dansin Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille, France.
- [35]. Chen Fu. Ocular toxicities associated with targeted anticancer agents: an analysis of clinical data with management suggestions. Le 29 Aout 2017. Doi: 10.18632/oncotarget.17634.
- [36]. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *New Engl J Med* 2014; 370:709–22.
- [37]. Christina Therkildsen. The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Le 24 juin 2014.
- [38]. Ciardiello, F. And G. Tortora (2008). "EGFR antagonists in cancer treatment." *N Engl J Med* 358(11) :1160-1174.
- [39]. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000 ; 6 : 443-6.
- [40]. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2639-48.

- [41]. Cojoc M, Peitzsch C, Trautmann F, Polishchuk L, Telegeev GD, Dubrovskaya A. Emerging targets in cancer management: Role of the CXCL12/CXCR4 axis. *Onco Targets Ther.* 2013 ;6 :1347–1361.
- [42]. Collaborative interplay between FGF-2 and VEGF-C promotes lymphangiogenesis and metastasis. Renhai Cao, Hong Ji, Ninghan Feng, Yin Zhang, Xiaojuan Yang, Patrik Andersson, Yuping Sun, Katerina Tritsarlis, Anker Jon Hansen, Steen Dissing and Yihai Cao *PNAS* September 25, 2012. 109 (39) 1589415899; <https://doi.org/10.1073/pnas.1208324109>
- [43]. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 Jan;89(1):129-39. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.08.004. Epub 2013 Aug 28. Interleukin-6: an angiogenic target in solid tumours.
- [44]. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jul 22;351(4):337-45.
- [45]. Dewerchin M., Carmeliet P. PlGF: a multitasking cytokine with disease-restricted activity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012 ;2: a011056.
- [46]. Ebos JM1, Lee CR, Christensen JG, et al. Multiple circulating proangiogenic factors induced by sunitinib malate are tumor-independent and correlate with antitumor efficacy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17069–17074.
- [47]. Erber R, Thurnher A, Katsen AD, Groth G, Kerger H, Hammes HP, et al. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms. *Faseb J* 2004 ;18(2):338-40
- [48]. Escudier B. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010 May.
- [49]. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: A randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2007 ;370 :2103-11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61904-7)
- [50]. Ewer MS, O'Shaughnessy JA. Cardiac toxicity of trastuzumab-related regimens in HER2-overexpressing breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007;7:600–7.
- [51]. Fischer C, Jonckx B, Mazzone M, Zacchigna S, Loges S, Pattarini L, et al. Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell* 2007 ;131(3) :463-75
- [52]. Fleishman SJ, Schlessinger J, Ben-Tal N. A putative molecular activation switch in the transmembrane domain of erbB2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 15937-40.

- [53]. Fountzilas G. Paclitaxel and bevacizumab as first line combined treatment in patients with metastatic breast cancer: the Hellenic Cooperative Oncology Group experience with biological marker evaluation. *Send to Anticancer Res.* 2011 Sep.
- [54]. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX. Insights into erbb signaling from the structure of the erbb2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004 ; 5 : 317-28.
- [55]. Giordano SH et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2078-99
- [56]. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27:4966–4972. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6630.
- [57]. Hayman SR, Calle JC, Jatoi A, et al. Urinary podocyte excretion and proteinuria in patients treated with antivascular endothelial growth factor therapy for solid tumor malignancies. *Oncology* 2014 ;86 :271–8.
- [58]. Henry TD, Annex BH, McKendall GR, Azrin MA, Lopez JJ, Giordano FJ, et al. The VIVA trial: Vascular endothelial growth factor in ischemia for vascular angiogenesis. *Circulation* 2003 ;107 : 1359—65.
- [59]. Hickey MM, Simon MC. Regulation of angiogenesis by hypoxia and hypoxia-inducible factors. *Curr Top Dev Biol.* 2006 ;76 :217–257.
- [60]. Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 ; 59 : 15–26.
- [61]. Hoffman-La Roche Limited. HERCEPTIN® product monograph. Mississauga, Ontario ; 16 November 2012.
- [62]. Hudis CA. Trastuzumab mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 2007 ;357 : 39-51.
- [63]. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun.
- [64]. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
- [65]. Ide T, Kitajima Y, Miyoshi A, et al. Tumor-stromal cell interaction under hypoxia increases the invasiveness of pancreatic cancer cells through the hepatocyte growth factor/c-Met pathway. *Int J Cancer* 2006; 119: 2750–2759.

- [66]. Incidence and management of gastrointestinal perforation from bevacizumab in advanced cancers. Abu-Hejleh T, Mezhir JJ, Goodheart MJ, Halfdanarson TR. *Curr Oncol Rep*. 2012 Aug;14(4):277-84. doi: 10.1007/s11912-012-0238-8. Pub Med
- [67]. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS: Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 24-40.
- [68]. Jean Bourhis. Cetuximab-radiotherapy versus cetuximab-radiotherapy plus concurrent chemotherapy in patients with N0-N2a squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Results of the GORTEC phase III randomized trial. *Journal of clinical oncology*. May 20, 2016. Doi: 10.1200/JCO.2016.34.15.
- [69]. Jouinot A et al., Les biothérapies des cancers colorectaux métastatiques en 2014, *Presse Med* (2014), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.028](http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2014.03.028).
- [70]. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):199-205.
- [71]. KCE. Centre fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Cancer de l'ovaire : le bevacizumab donne de meilleurs résultats dans les stades avancés avec métastases. 9 mai 2017.
- [72]. L'ALLEMAIN G. La famille des récepteurs HER-erbB et ses ligands : mécanisme d'activation, signalisations et dérégulations dans le cancer. *Bull Cancer* 2003 ; 90 Spec No : S179-85
- [73]. LARSEN C. [Genetic and molecular abnormalities of glioblastomas (GBM)]. *Bulletin Du Cancer*. 2010 ;97 (11) : 1389-1407
- [74]. LEWIS GD et al. Differential responses of human tumor cells lines to anti-p185her2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunother* 1993 ; 37 : 255-63
- [75]. L. Gianni et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage her2-positive breast cancer (neosphere) : a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 ; 17 : 791-800
- [76]. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology* 2014
- [77]. Lorenzo Antonuzzo. Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The OBELIX study. *World J Gastroenterol*. 2015 Jun 21. doi: 10.3748/wjg.v21.i23.7281.
- [78]. Luisa Foltran. Prognostic role of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in advanced colorectal cancer. Le 16 février 2015. Doi: <https://doi.org/10.2217/fon.14.279>

- [79]. Lv ZC, Ning JY, Chen HB. Efficacy and toxicity of adding cetuximab to chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: a meta-analysis from 12 randomized controlled trials. *Tumour Biol* 2014 ;35 :11741–50.
- [80]. Mackey JR, Clemons M, Cote MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy : recommendations of the canadian trastuzumab working group. *Curr Oncol* 2008 ;15(1) : 24-35.
- [81]. Manegold C, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, Leighl N, Mezger J, Archer V, Reck M: Randomised, double- blind multicentrephase III study of bevacizumab in combination with cisplatin and gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with advanced or recurrent non-squamous non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 18S (LBA 7514).
- [82]. MareikeVoigt. Functional Dissection of the Epidermal Growth Factor Receptor Epitopes Targeted by Panitumumab and Cetuximab. November 2012. Doi: <https://doi.org/10.1593/neo.121242>
- [83]. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 23 : 4265-74
- [84]. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 4265-74.
- [85]. Masahiro Osawa. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. 13 Mai 2015. Doi: 10.1007/s10147-015-0834-3.
- [86]. Mesange P, Poindessous V, Sabbah M, Escargueil AE, de Gramont A, Larsen AK. Intrinsic bevacizumab resistance is associated with prolonged activation of autocrine VEGF signaling and hypoxia tolerance in colorectal cancer cells and can be overcome by nintedanib, a small molecule angiokinase inhibitor. *Oncotarget*. 2014 ;5 :4709–4721.
- [87]. Michael S. Current and Future Approaches to Target the Epidermal Growth Factor Receptor and Its Downstream Signaling in Metastatic Colorectal Cancer. 22 mai 2015.
- [88]. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortés J, Pivot X, Tomczak P, Delozier T, Sohn JH, Provencher L, Puglisi F, Harbeck N, Steger GG, Schneeweiss A, Wardley AM, Chlistalla A, Romieu G. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of HER2- negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010 ;28(20) :3239–3247. doi : 10.1200/JCO.2008.21.6457.

- [89]. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 4744-9.
- [90]. Mourad JJ, et al. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 927-34.
- [91]. Nagata Y, Lan KH, Zhou X, Tan M, Esteva FJ, Sahin AA, et al. PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients. *Cancer Cell* 2004 ; 6 : 117-27.
- [92]. Nagy P, Friedländer E, Tanner M, Kapanen AI, Carraway KL, Isola J, et al. Decreased accessibility and lack of activation of erbb2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 473-82.
- [93]. Nervi B, Link DC, DiPersio JF. Cytokines and hematopoietic stem cell mobilization. *J Cell Biochem* 2006 ;99 :690-705.
- [94]. Ouwerkerk J, Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2010 Sep ;14(4) :337-49
- [95]. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, et al. Conditional mutation of the erbb2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:8880–5.
- [96]. Patard J-J, Baumert H, Bensalah K, et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer du rein. *Prog Urol* 2013 ; (supl. 2): S177-S204
- [97]. Parsons R, Simpson L. PTEN and cancer. *Methods Mol Biol* 2003 ; 222 : 147-66
- [98]. PAULETTI G et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER2/neu alteration in human breast cancer : a direct comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3651-64
- [99]. Paweł Adam Krawczyk. Genetic and immune factors underlying the efficacy of cetuximab and panitumumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014 ; 18(1) : 7–16. Doi : 10.5114/wo.2013.38566
- [100]. Pinto, Carmine MD. Management of Skin Reactions During Cetuximab Treatment in Association with Chemotherapy or Radiotherapy: Update of the Italian Expert Recommendations. *Aout* 2016. Doi: 10.1097/COC.0000000000000291
- [101]. Presta, L.G., Chen, H., O'Connor, S.J., et al., Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res*, 1997. 57(20): p. 4593-9
- [102]. Price TJ, Hardingham JE, Lee CK, Weickhardt A, Townsend AR, Wrin JW, et al. Impact of KRAS and BRAF Gene Mutation Status on Outcomes from the Phase III AGITG MAX Trial of Capecitabine Alone or in Combination with Bevacizumab and Mitomycin in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 1 ;29(19) :2675-82.

- [103]. Pujade- Lauraine. Bevacizumab Combined with Chemotherapy for Platinum Resistant Recurrent Ovarian Cancer. Journal of clinical oncology. Le 1 Mai 2014.
- [104]. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A et al. AURELIA: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). J Clin Oncol 2012; 30
- [105]. Ralf-Dieter Hofheinz. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. Le 27 Mars 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.03.032>
- [106]. Ran Cui. Hematologic toxicity assessment in solid tumor patients treated with cetuximab: A pooled analysis of 18 randomized controlled trials. 20 Janvier 2016. Doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30004>.
- [107]. Ranson M. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Br J Cancer 2004 ;90 :2250-5.
- [108]. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (suppl. 7):65-71.
- [109]. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008 ;26 :5422- 8.
- [110]. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, Brufsky A, Bondarenko I, Lipatov O, Perez E, Yardley E, Zhou X, Phan S. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2009; 27:15s. doi: 10.1200/JCO.2008.21.7695. abstr 1005.
- [111]. Robert NJ. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2011.
- [112]. Saltz et al. Bevacizumab in combination with FOLFOX protocol. J Clin Oncol 26: 2013 ff,2008. Doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.
- [113]. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.
- [114]. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel—carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006 ;355 :2542—50.

- [115]. Scaltriti M, Rojo F, Ocaña A, Anido J, Guzman M, Cortes J, et al. Expression of p95her2, a truncated form of the HER2 receptor, and response to anti-HER2 therapies in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 628-38.
- [116]. Sécurité d'utilisation du bévacizumab en péri-opératoire The safety of perioperative bevacizumab use. *Journal de Chirurgie Viscérale*. Volume 147, Supplement 1, January 2010, Pages S12-S17
- [117]. Semenza GL. Cancer-stromal cell interactions mediated by hypoxia-inducible factors promote angiogenesis, lymphangiogenesis, and metastasis. *Oncogene*. 2013 ;32 :4057–4063.
- [118]. SHEPARD HM, LEWIS GD, SARUP JC, FENDLY BM, MANEVAL D, MORDENTI J, et al. Monoclonal antibody therapy of human cancer : taking the HER2 protooncogene to the clinic. *Clin Immunol* 1991 ; 11 : 117-27
- [119]. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989 ; 244 : 707-12.
- [120]. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl Med* 2001 ; 344 : 783-92.
- [121]. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2311- 9.
- [122]. Spector NL, Blackwell KL. Understanding the mechanisms behind trastuzumab therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 ;27(34) :5838-5847.
- [123]. Sumita Trived. Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences anti-tumor immunity in head and neck cancer patients. Le 4 November 2015. Doi : <https://doi.org/10.1186/2051-1426-3-S2-P316>
- [124]. Surajit Pathak. Review on comparative efficacy of bevacizumab, panitumumab and cetuximab antibody therapy with combination of FOLFOX-4 in KRAS-mutated colorectal cancer patients. 16 novembre 2017. Doi: 10.18632/oncotarget.22471.
- [125]. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007 ;25(25) :3859-3865.
- [126]. Swain S. M. Sung-Bae K. Et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study) : overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14:461-471.
- [127]. S. Swain, J. Baselga et al. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel in HER-2positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 372 :724-734.

- [128]. Takuya Iwamoto. A novel approach to predict cetuximab-induced hypersensitivity reaction: detection of drug-specific IgE on basophils. 12 Janvier 2016. Doi: 10.1002/cam4.658.
- [129]. Tomotiro Enokida. Incidence and Risk Factors of Hypomagnesemia in Head and Neck Cancer Patients Treated with Cetuximab. 14 September 2016. Doi: <http://sci-hub.tw/https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00196>
- [130]. Valabrega G, Montemurro F, Aglietta M. Trastuzumab : mechanism of action, resistance and future perspectives in HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol* 2007 ;18 : 977-984.
- [131]. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17.
- [132]. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 719-26.
- [133]. Voorzanger-Rousselet N, Garnerio P. Biochemical markers in oncology. Part I : molecular basis. Part II : clinical uses. *Cancer Treat Rev* 2007 ;233 : 230-283.
- [134]. Waddell T, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D; European Society for Medical Oncology (ESMO); European Society of Surgical Oncology (ESSO); European Society of Radiotherapy and Oncology (ESTRO). Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(6):vi57-63.
- [135]. Walshe JM, Denduluri N, Berman AW, Rosing DR, Swain SM. A phase II trial with trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-overexpressed locally advanced and metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006 ; 6 : 535-9.
- [136]. Yoshiki Horie. Predictability of antitumor efficacy of cetuximab plus irinotecan based on skin rash severity according to observation period in patients with metastatic colorectal cancer following failure of fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin. June 24, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3892/mco.2015.586>
- [137]. Yu I, Chen L, Ruan JY, Chang JT, Cheung WY. Risk and management of venous thromboembolisms in bevacizumab-treated metastatic colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2016; 24:1199–208.

Sites internet

- [138]. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit. Bevacizumab Mavis®. Consulté le 01 avril 2018. Mise à jour :
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004728/WC500242874.pdf
- [139]. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit. Bevacizumab l'Avastin®. Consulté le 01 avril 2018. Mise à jour :
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
- [140]. Avastin®.compendium. Consulté le 07 avril 2018.Mise à jour le 21 juillet 2017
<https://compendium.ch/mpro/mnr/15025/html/fr>
- [141]. Bevacizumab injection. Medlineplus. Mise à jour le 05 mars 2018.Consulté le 01 Avril 2018. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a607001.html>
- [142]. Bevacizumab plus chemotherapy for metastatic cervical cancer: a step forward 29 Aug 2014.Author: Ramon Andrade de Mello, Pedro Madureira
<http://www.esmo.org/Career-Development/Young-Oncologists-Corner/Journal-Club/Bevacizumab-Plus-Chemotherapy-for-Metastatic-Cervical-Cancer-a-step-forward>
- [143]. Bevacizumab Rugbank.Mise à jour le 27 mars 2018.consulté le 01 avril 2018
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00112>
- [144]. Drugbank. Cetuximab structure. Publiée juin 2005. Mise à jour le 30 avril 2018
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00002>
- [145]. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. EMA approval for bevacizumab biosimilar Mvasi [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2018 Feb 2].
www.gabionline.net/Biosimilars/News/EMA-approval-for-bevacizumab-biosimilar-Mvasi
- [146]. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. FDA approves bevacizumab biosimilar Mvasi [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2018 Feb 2].
www.gabionline.net/Biosimilars/News/FDA-approves-bevacizumab-biosimilar-Mvasi
- [147]. Has. Informations administratives et réglementaires Avastin® 20mg/ml. Avis 20 avril 2016.
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14663_AVASTIN_Colorectal_1ligne_PIC_REEV_Avis3_CT14663.pdf
- [148]. Has. Informations administratives et réglementaires Erbitux® 20mg/ml. Avis 2 décembre 2015.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14100_ERBITUX_PIC_REEV_Avis3_CT14100.pdf

[149]. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Avis. Bevacizumab, anticorps monoclonal – Cancer de l’ovaire. Le 29 mai 2016

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2655905/fr/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-cancer-de-l-ovaire

[150]. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Avis. Bevacizumab, anticorps monoclonal – Cancer du rein. Le 02 mars 2016.

[151]. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Avis. Bevacizumab. Anticorps monoclonal -Cancer du sein. Le 20 avril 2016.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-06/avastin_sein_synthese_ct14879.pdf

[152]. Haute autorité de santé. Commission de la transparence Avis. Bevacizumab. Anticorps monoclonal – Poumon. Mai 2016

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2640055/fr/avastin-bevacizumab-anticorps-monoclonal-poumon

[153]. Trastuzumab monographie : Http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Trastuzumab_monograph_1Oct2014.pdf (consulté le 30/04/2018).

[154]. Monographie : <Https://www.drugbank.ca/drugs/DB00072> (Consulté le 30/04/18).

[155]. Khalid Matin. Medscape. Colon cancer treatment protocols. Le 28 mars 2018. Consulté le 13 juin 2018. <https://emedicine.medscape.com/article/2005487-overview>

[156]. Michel P, Carrère N, Lefort C, et al. Cancer de l’estomac. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014. Disponible en ligne : <http://www.snfge.org/content/2-cancer-de-lestomac>.

[157]. National Comprehensive Cancer Network. Version 3. 2015 publié le 23 mars 2015. Disponible en ligne : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

[158]. Oncobourgogne. Thesaurus régional gynécologie. Le mai 2014. Consulté le 14 juin 2018. <http://www.oncobourgogne.com/wp-content/uploads/2013/12/Thesaurus-Ovaire-version-site.pdf>

[159]. Onmeda. AVASTIN 25 mg/ml Solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 Flacon de 4 ml. Consulté le 07 avril 2018. Mise à jour le 07 avril 2016

<https://www.onmeda.fr/medicament/avastin-95901110.html>

[160]. Pharmaco. Médical. Org. Anticancéreux : les points essentiels. Mise à jour le 31 mai 2017. Consulté le 16 juin 2018.

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels>

[161]. Réseau de cancérologie onconord. Thésaurus régional des protocoles de chimiothérapie CBNPC. Protocole bevacizumab + Gemcitabine + cisplatine page 5. Le 20 février 2013. Consulté le 13 juin 2018.

http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/cbnpc_decembre_2013.pdf

[162]. Réseau de cancérologie onconord. Thésaurus régional des protocoles de chimiothérapie CBNPC. Protocole bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatine page 4. Le 20 février 2013. Consulté le 13 juin 2018.

http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/cbnpc_decembre_2013.pdf

[163]. SNFGE.org. Société savante des maladies et cancers de l'appareil digestif. Le Cancer colorectal métastatique. Dernière mise à jour le 06 février 2018.

<https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>

[164]. Summary of product characteristics. Erbitux. Mise à jour le 19 juillet 2017.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

[165]. Summary of product characteristics. Vectibix. Janvier 2018

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf

[166]. The Asco Post. Atezolizumab/Bevacizumab Moves Forward in Metastatic Renal Cell Carcinoma The Asco Post. By Alice Goodman 10 juillet 2017.

<http://www.ascopost.com/issues/july-10-2017/atezolizumabbevacizumab-moves-forward-in-metastatic-renal-cell-carcinoma/>

[167]. Thésaurus de cancérologie digestive SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie), cancer du côlon métastatique. Mis à jour le 18/02/2014.

<https://www.snfge.org/content/4-cancer-colorectal-metastatique>

Annexes

Liste des annexes

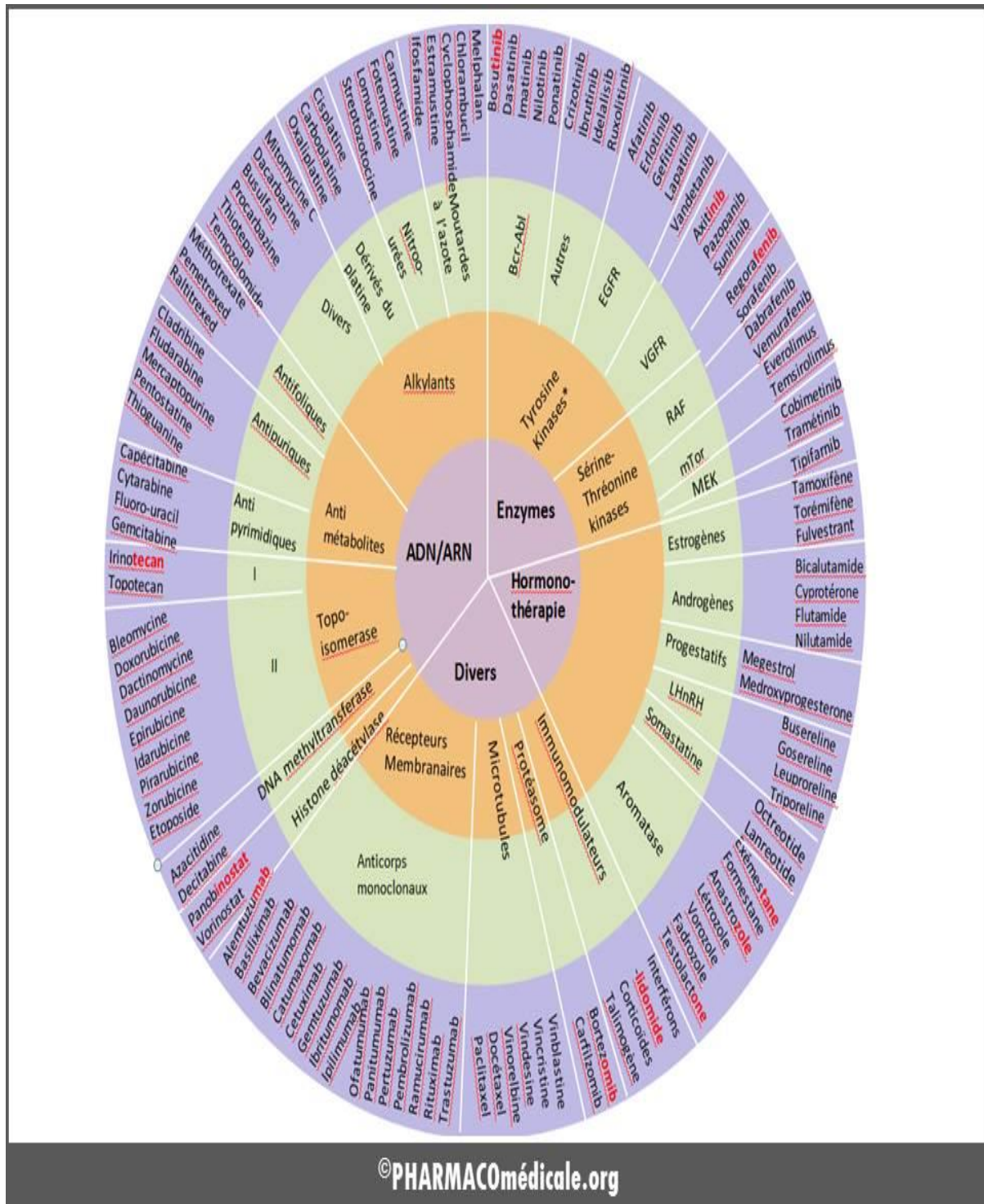
Annexe I : Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine (Mise à jour : 02 Mai 2018).....	XV
Annexe II : Cibles et mécanismes d'action des anticancéreux	XVII
Annexe III : Perjeta® une nouvelle AMM en Algérie Santé MAG N°72 en Avril 2018	XVIII
Annexe IV : Système international de classification des effets secondaires selon le grade ..	XX

Annexe I : Nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine (Mise à jour : 02 Mai 2018)

Dénomination commune internationale	Nom commercial	Laboratoire détenteur de la décision d'enregistrement	Forme pharmaceutique	Décision d'enregistrement initiale	Décision d'enregistrement finale
Abciximab	Clotinab®	ISU ABXIS CO, LTD	2MG/ML (10MG/5ML)	05/11/2017	05/11/2017
Adalimumab	Humira®	ABBVIE	40MG/0,8ML	22/07/2009	05/03/2017
Basiliximab	Simulect®	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	20MG /FLACON	22/02/2016	22/02/2016
Bévacizumab	Avastin®	ROCHE PHARMA (SCHWEIZ) LTD	25MG/ML (OU 100MG/4ML - 400MG/16ML)	20/04/2009	20/04/2009
Brentuximab Vedotin TAKEDA	Adcetris®	TAKEDA PHARMA A/S	5 MG / ML	13/12/2017	13/12/2017
Cétuximab	Erbix®	MERCK KG	2MG/ML (OU 100MG/50ML)	23/12/2008	23/12/2008
Cétuximab	Erbix®	MERCK KG	5MG/ML (100MG/20ML 500MG/100ML)	10/01/2012	10/01/2012
Denosumab	Xgeva®	AMGEN EUROPE B.V.	70MG/ML (120MG/1,7ML)	12/04/2015	12/04/2015
Denosumab	Prolia®	AMGEN EUROPE B.V.	60MG/ML	29/06/2015	29/06/2015
Eculizumab	Soliris®	ALEXON EUROPE SAS	10MG/ML (300MG/30ML)	23/03/2016	23/03/2016
Infliximab	Remsima®	HIKMA PHARMACEUTICALS	100MG/FL	14/09/2017	14/09/2017
Infliximab	Remicade®	JANSEN BIOLOGICS	100MG/FL (10MG/ML après reconstitution)	23/09/2014	23/09/2014

Natalizumab	Tysabri®	BIOGEN IDEC LIMITED	300MG/FL. DE CONC. (20MG/ML)	06/12/2009	19/01/2016
Nimotuzumab	Cimaher®	CENTRO IMMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM)	5MG/ML (50MG/10ML)	19/07/2009	19/07/2009
Nivolumab	Opdivo®	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	10 MG/ML	01/04/2018	01/04/2018
Omalizumab	Xolair®	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	150MG/FL	03/05/2016	03/05/2016
Panitumumab	Vectibix®	AMGEN EUROPE B.V.	20MG/ML (100MG/5ML) (400MG/20ML)	09/08/2015	09/08/2015
Pembrolizumab	Keytruda®	MERCK SHARP & DOHME LTD	25 MG/ML	07/01/2018	07/01/2018
Pertuzumab	Perjeta®	ROCHE PHARMA (SWHWEIZ) AG	30 MG/ML	07/01/2018	07/01/2018
Ranibizumab	Lucentis®	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	10MG/ML (2,3MG/0,23ML)	06/12/2009	04/12/2017
Rituximab	Mabthera®	ROCHE PHARMA (SCHWEIZ) Ltd	10MG/ML (100MG/10ML ET 500MG/50ML)	23/07/2006	12/03/2017
Tocilizumab	Actemra®	ROCHE PHARMA (SWHWEIZ) LTD	20MG/ML/FLACO N	02/12/2015	02/12/2015
Trastuzumab	Canmab® 150	BIOCON LIMITED	150MG/FL. DE PDRE	02/09/2015	02/09/2015
Trastuzumab	Herceptin®	ROCHE PHARMA (SCHWEIZ) Ltd	150MG/FL. DE LYOPH.	23/07/2006	21/01/2014
Trastuzumab	Hertraz® 440	MYLAN LABORATORIES LIMITED	440MG/FL. DE PDRE.	02/09/2015	02/09/2015
Trastuzumab emtansine	Kadcyla®	ROCHE PHARMA (SCHWEIZ) AG	20 MG/ML	16/01/2018	16/01/2018

Annexe II : Cibles et mécanismes d'action des anticancéreux



Annexe III : Perjeta® une nouvelle AMM en Algérie Santé MAG N°72 en Avril 2018



Perjeta®, anticorps monoclonal humanisé: Le médicament obtient son AMM, en Algérie

Le groupe pharmaceutique Roche a présenté, au milieu du mois d'avril, une molécule, qui vient à peine d'obtenir son AMM (autorisation de mise sur le marché), en Algérie, Perjeta® en l'occurrence. Il s'agit d'un "anticorps monoclonal humanisé, étudié dans le traitement du cancer du sein HER2-positif de stades précoce et avancé"; soit, un inhibiteur de la dimérisation de HER2 (IDH), "spécialement développé pour prévenir la liaison du récepteur HER2 avec d'autres récepteurs HER (EGFR/HER1, HER3 et HER4). Ce processus est en effet suspecté de jouer un rôle essentiel dans la survie et la croissance de divers types de cancer".

Il est admis que les mécanismes d'action de Perjeta® et Herceptin se complètent, étant donné que les deux molécules se lient au récepteur HER2, mais sur des régions différentes. L'association Perjeta®, Herceptin et chimiothérapie entraîne un blocage plus complet de la voie de signalisation HER, selon

les conclusions des différentes études.

Ce médicament est particulièrement indiqué pour les cancers du sein, en phase métastatique. Ces deux formes de la maladie sont parmi les plus fréquentes, en Algérie.

Le cancer du sein représente plus de 40% de l'ensemble des cancers de la femme, avec 11 000 nouveaux cas par année.

A l'ouverture du symposium, le Dr. Amine Sekhri, directeur général de Roche Algérie a affirmé que "grâce à ce nouveau traitement (Perjeta®), les patientes algériennes disposent, désormais, du nouveau standard thérapeutique en matière de traitement du cancer du sein, qui est le résultat de dizaines d'années de recherche, chez Roche.

Nous sommes d'autant plus fiers, car l'Algérie a participé au développement clinique de ce nouveau traitement, à travers la participation à l'essai clinique international: PERUSE".

Roche est présente en Algérie depuis plus de 20 ans. Le groupe est associé dans de grands projets, dans le cadre du Plan cancer, en œuvrant dans le soutien à la sensibilisation, au dépistage précoce, au diagnostic précoce et personnalisé, au développement des registres, ainsi que dans la formation médicale continue et la recherche clinique ■



Dr. Amine Sekhri



Une nouvelle AMM en Algérie

Les laboratoires Roche ont le plaisir de vous annoncer que Perjeta® « Pertuzumab » a reçu son autorisation de mise sur le marché en Algérie dans la prise en charge du cancer du sein HER2-positif en situation métastatique.

Perjeta® est indiqué en association à Herceptin® et au docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résécable, non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique^{RCP}.

« Perjeta® + Herceptin® + Docétaxel » améliore significativement la survie globale et offre **56,6 mois** de survie globale médiane

• Evolution des thérapies et apport de PERJETA® pour les patients^{1,2}



• « Perjeta® + Herceptin® + Docétaxel » est le traitement standard pour le cancer du sein HER2-Positif métastatique en première ligne recommandé par les consensus internationaux³ :

NCCN Guidelines®⁴ Version 1.2016
Invasive Breast Cancer Category 1, "preferred"

ESMO special article⁵ Septembre 2014
Consensus guidelines for advanced breast cancer
"1A Strong recommendation, high-quality evidence"

A S C O special article⁶ Juillet 2014
"Type: evidence based. Evidence quality: high.
Strength of recommendation: strong."

Pour plus d'information, nous vous joignons également les mentions légales complètes.

Nous vous prions d'agréer, cher partenaire l'expression de nos sincères salutations.

1. Swain SM et al. Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 372; 6 : 724-734 2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344:783-792 3. O'Sullivan CC et al. Pertuzumab : evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. Expert Opin Biol Ther. 2013 May;13(5):779-90. 4. Résumé des caractéristiques & NCCN Guidelines Version 1.2016. 5. F. Cardoso et al. ESO-ESMO 2nd International consensus guidelines for advanced breast cancer Annals of Oncology 00: 1-18, 2014. 7. Sharon H, Giordano et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical J Clin Oncol 2014; 32:2078-2090.14. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targ: reevaluating HER2 and discovering HER3. Nat Rev Cancer 2009; 9:463-475

RCP. Résumé des caractéristiques du produit PERJETA.

<http://www.swissmedicinfo.ch/> (neo-adjuvant indication is not yet approved in Algeria), validé le 7 janvier 2018.

Pour toute notification d'événements indésirables, veuillez nous contacter à l'adresse e-mail : algeria.drug-safety@roche.com



Annexe IV : Système international de classification des effets secondaires selon le grade

Grade	Sévérité	Critère
1	Léger	N'affecte pas l'activité quotidienne du patient, signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement
2	Modéré	Perturbe l'activité quotidienne du patient, nécessite le plus souvent un traitement médical ambulatoire
3	Sévère	Empêche l'activité habituelle du patient, nécessite un traitement avec hospitalisation ou un arrêt du traitement
4	Très sévère	Menace le pronostic vital, impose des mesures de réanimation
5	Décès	Complication mortelle

Selon le CTCAE : Commun terminology criteria for adverse event.

RADJEF Ali

radjef.ali@hotmail.com

HAMZAOUI Fatma

Fatma.HAMZAOUI.6@hotmail.com

Résumé :

Les thérapies ciblées ont permis une avancée très remarquable dans le traitement des cancers. En effet, la compréhension du rôle du système immunitaire et l'identification des mécanismes moléculaires impliqués dans l'évolution tumorale a permis de cibler spécifiquement la cellule cancéreuse et ainsi d'avoir une meilleure efficacité thérapeutique avec moins d'effets secondaires que ceux observés avec la chimiothérapie classique. Aujourd'hui, une nouvelle voie prometteuse de thérapie ciblée est en plein essor, celle des anticorps monoclonaux qui sont devenus une partie intégrante du traitement de nombreux cancers notamment des tumeurs solides. Dans ce mémoire nous avons démontré les 05 anticorps monoclonaux les plus utilisés dans le traitement des cancers solides en Algérie. Le Cétuximab (Erbix[®]) et le Panitumumab (Vectibix[®]) qui sont deux anticorps anti EGFR utilisés pour le traitement du cancer colorectal métastatique avec statut RAS non muté et alternativement, le Bévacicumab (Avastin[®]) un anticorps anti VEGFR qui peut être prescrit quel que soit le statut RAS. Le Pertuzumab (Perjeta[®]) et le Trastuzumab (Herceptin[®]) deux anticorps anti HER-2 qui ont eux aussi bouleversés le traitement du cancer du sein métastatique à HER-2 positif.

Mots-clés : Thérapies ciblées - Cancer - Anticorps monoclonaux - Tumeurs solides

Abstract:

Targeted therapies have made a very remarkable breakthrough in the treatment of cancers. Indeed, the understanding of the role of the immune system and the identification of the molecular mechanisms involved in tumor evolution has made it possible to specifically target the cancer cell. Thus, have better therapeutic efficacy with fewer side effects than those observed with conventional chemotherapy. Today, a new promising route of targeted therapy is booming, that of monoclonal antibodies that have become an integral part of the treatment of many cancers including solid tumors. In this thesis we have demonstrated the 05 most used monoclonal antibodies in the treatment of solid cancers in Algeria. Cetuximab (Erbix[®]) and Panitumumab (Vectibix[®]), which are two anti-EGFR antibodies used for the treatment of metastatic colorectal cancer with unmutated RAS status and Alternatively, Bevacizumab (Avastin[®]) is an anti-VEGFR antibody that can be Prescribed regardless of RAS status. Pertuzumab (Perjeta[®]) and Trastuzumab (Herceptin[®]) two anti HER-2 antibodies that have also upset the treatment of metastatic breast cancer with HER-2 positive.

Key words: Targeted therapies - Cancer - Monoclonal antibodies - Solid tumors